

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Heterotolanos. Desenho, Síntese e
Caracterização de Cristais Líquidos Quirais

Tese de Doutorado

URSULA BOHLKE VASCONCELOS

PORTO ALEGRE
Maio, 2006

Esta Tese de Doutorado descreve o trabalho de pesquisa realizado no período de dezembro de 2001 a maio de 2006, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo.

Título

Heterotolanos. Desenho, Síntese e Caracterização
de Cristais Líquidos Quirais

Ursula Bohlke Vasconcelos

Esta Tese foi julgada e aprovada pelo orientador e demais membros da Banca
Examinadora

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo
Orientador

Prof. Dr. Angelo da Cunha Pinto
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof. Dr. Luciano da Silva
Universidade do Vale do Itajaí - Univali

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Jairton Dupont
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Agradecimentos

Desejo expressar minha profunda gratidão a todos que colaboraram e incentivaram no desenvolvimento deste trabalho, em especial:

Ao professor Dr. Aloir Antonio Merlo pela confiança, orientação e ensinamentos durante a execução deste trabalho, e principalmente pela paciência de todos estes anos.

Aos colegas do laboratório K-219 e K-212 que me auxiliaram no início e durante a execução deste trabalho, em especial a Olga M. S. Ritter, pelo companherismo e grande amizade.

Aos professores e colegas do Departamento de Química da UFRGS pela amizade e colaboração no decorrer do trabalho, que de alguma forma contribuíram com muito apoio, essencial para a superação de mais uma etapa.

A todos os funcionários do Instituto de Química: Edson, Carlos, Régis, Alexandre, Raul, pelos serviços prestados que muito me ajudaram no decorrer deste trabalho e em especial à Joyce, que além de tudo, propiciou uma grande amizade.

Ao Prof. Valentim Costa pelas análises de RMN NOE_{diff} realizadas e ao Prof. Paulo Livotto pelos cálculos teóricos que contribuíram muito para este trabalho.

A minha família, pela compreensão das horas que não puderam ser compartilhadas e incentivo de continuar a trilhar este caminho, e em especial aos meus pais, que me mostraram sempre que o melhor caminho é fazer sempre o que dá prazer.

A todos os meus amigos, que passaram ou que permanecem na minha vida, o meu muito obrigado pelo entendimento de minhas horas de ausência,

especialmente a Paula P. Soares, pelas horas de alegria e tristezas compartilhadas.

E aos órgãos de fomento, CNPq, Fapergs, PADCT-III pelo apoio financeiro e especialmente a Capes pela bolsa concedida.

Sumário

| | | |
|-------|---|----|
| 1. | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 | História dos Cristais Líquidos..... | 1 |
| 1.2 | Definições..... | 3 |
| 1.2.1 | Classificação dos Cristais Líquidos..... | 4 |
| 1.2.2 | Classificação dos Cristais Líquidos Termotrópicos..... | 5 |
| 1.2.3 | Classificação das Mesofases Calamíticas..... | 7 |
| 1.2.4 | Cristais Líquidos Quirais..... | 8 |
| 1.3 | Aplicações dos Cristais Líquidos..... | 15 |
| 2. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 21 |
| 2.1 | Cristais Líquidos..... | 21 |
| 2.2 | Acoplamento de Sonogashira..... | 26 |
| 2.3 | Protocolo de Buchwald..... | 32 |
| 3. | OBJETIVOS..... | 36 |
| 4. | RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 38 |
| 4.1 | Síntese da Série Homóloga 13a-d | 39 |
| 4.1.1 | Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 6a-d | 40 |
| 4.1.2 | Síntese do Intermediário Alcino Terminal 12 | 42 |
| 4.1.3 | Síntese dos Compostos Finais 13a-d | 47 |
| 4.1.4 | Análise do Comportamento Mesomórfico da Série 13a-d | 49 |
| 4.2 | Síntese da Série Homóloga 19a-d | 53 |
| 4.2.1 | Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 18a-d | 54 |
| 4.2.2 | Síntese do Intermediário Alcino Terminal 12 | 57 |
| 4.2.3 | Síntese dos Compostos Finais 19a-d | 57 |
| 4.2.4 | Análise do Comportamento Mesomórfico da Série 19a-d | 60 |
| 4.3 | Síntese da Série Homóloga 26a-d e do Composto 27d | 68 |
| 4.3.1 | Síntese dos Intermediários Alcino Terminal 23a-d | 69 |
| 4.3.2 | Síntese dos Intermediários Brometos 9 e 25 | 72 |
| 4.3.3 | Síntese dos Compostos Finais 26a-d e 27d | 74 |
| 4.3.4 | Análise do Comportamento Mesomórfico da Série 26a-d e do Composto 27d | 78 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.4 | Síntese da Série Homóloga 36a-d e dos Compostos 27d e 38d | 82 |
| 4.4.1 | Síntese dos Alcinos Intermediários 31a-d | 83 |
| 4.4.2 | Síntese dos Intermediários Halogenetos 9, 33 e 35 | 86 |
| 4.4.3 | Síntese dos Compostos Finais 36a-d, 37d e 38d | 89 |
| 4.4.4 | Análise do Comportamento Mesomórfico da Série 36a-d e dos Compostos 37d e 38d | 94 |
| 4.5 | Comparação das Propriedades Mesomórficas das Séries Sintetizadas..... | 98 |
| 5. | PARTE EXPERIMENTAL..... | 101 |
| 5.1 | Experimental da Série Homóloga 12a-d | 103 |
| 5.1.1 | Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 6a-d | 103 |
| 5.1.2 | Síntese do Alcino Terminal 12 | 107 |
| 5.1.3 | Síntese dos Compostos Finais 13a-d | 110 |
| 5.2 | Experimental da Série Homóloga 19a-d | 113 |
| 5.2.1 | Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 18a-d | 113 |
| 5.2.2 | Síntese do Alcino Terminal 12 | 118 |
| 5.2.3 | Síntese dos Compostos Finais 19a-d | 119 |
| 5.3 | Experimental da Série Homóloga 26a-d e do Composto 27d | 122 |
| 5.3.1 | Síntese dos Intermediários Alcinos Terminais 23a-d | 122 |
| 5.3.2 | Síntese dos Intermediários 9 e 25 | 127 |
| 5.3.3 | Síntese dos Compostos Finais 26a-d e 27d | 128 |
| 5.4 | Experimental da Série Homóloga 36a-d e dos Compostos 37d e 38d | 133 |
| 5.4.1 | Síntese do Alcino Terminais 31a-d | 133 |
| 5.4.2 | Síntese dos Intermediários Haletos 9, 33 e 35 | 137 |
| 5.4.3 | Síntese dos Compostos Finais 26a-d e 27d | 139 |
| 6. | CONCLUSÕES..... | 144 |
| 7. | REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS..... | 146 |
| 8. | ANEXOS..... | 154 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Representação esquemática do arranjo molecular no estado sólido, líquido isotrópico e estado líquido-cristalino..... | 4 |
| Figura 2. Exemplo de um cristal líquido calamítico..... | 5 |
| Figura 3. Representação geral de cristais líquidos em forma de bastão..... | 5 |
| Figura 4. Exemplo de cristal líquido discótico..... | 6 |
| Figura 5. Exemplo de mesofase nemática (N)..... | 7 |
| Figura 6. Representação esquemática das mesofases esmélicas..... | 8 |
| Figura 7. Exemplo de cristal líquido que exibe a mesofase TGB_A e TGB_C | 11 |
| Figura 8. Estrutura da TGB_A na transição $N^* - S_A^*$ | 12 |
| Figura 9. Análise de DSC ampliada..... | 13 |
| Figura 10. Exemplos de TGB_C Comensurável e Incomensurável..... | 14 |
| Figura 11. Janela de transparência variável..... | 16 |
| Figura 12. Exemplo de aplicação em monitores de cristal líquido..... | 16 |
| Figura 13. Corte de um pixel de um LCD..... | 18 |
| Figura 14. Esquema da parte líquido-cristalina de um LCD..... | 19 |
| Figura 15. Estrutura química líquido-cristalina contendo variação de grupos ligantes..... | 22 |
| Figura 16. Estrutura geral do cristal líquido tolano publicado..... | 24 |
| Figura 17. Estrutura líquido-cristalina de fenil ou naftiltolanos e heterotolanos fenila ou naftila..... | 25 |
| Figura 18. Difenilacetileno, primeiro acoplamento acetilênico observado por Glaser..... | 26 |
| Figura 19. Índigo sintetizado por Baeyer a partir de um difenilacetileno..... | 26 |
| Figura 20. Ciclo catalítico proposto para a reação do Acoplamento de Sonogashira..... | 29 |
| Figura 21. Espectro de RMN 1H de 200 MHz em $CDCl_3$ do intermediário 6d | 41 |
| Figura 22. Espectro de RMN 1H de 300 MHz em $CDCl_3$ do intermediário 12 | 45 |

| | |
|---|----|
| Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (APT) de 75 MHz em CDCl_3 do intermediário 12 | 46 |
| Figura 24. Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto final 13d | 48 |
| Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (APT) de 75 MHz em CDCl_3 do composto final 13d | 48 |
| Figura 26. Esmética A quiral com textura focal- cônica da amostra 13a no resfriamento (40x), a 119 °C..... | 50 |
| Figura 27. Nemática Quiral com textura focal- cônica da amostra 13a no resfriamento (40x), a 140 °C..... | 50 |
| Figura 28. Nemática Quiral com textura <i>oily streaks</i> , da amostra 13a no resfriamento (40x), a 149 °C..... | 50 |
| Figura 29. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário 18d | 56 |
| Figura 30. Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto final 19d | 58 |
| Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C (APT) de 75 MHz em CDCl_3 do composto 19d | 59 |
| Figura 32. Espectro de RMN ^1H (NOE_{diff}) de 300 MHz em CDCl_3 dos intermediários 4d e 17d | 64 |
| Figura 33. Observação do efeito NOE_{diff} nos compostos 4d e 17d através do experimento de cycle-NOE..... | 64 |
| Figura 34. Conformação B2 para a série benzoato 13a-d obtido pela simulação computacional, conforme referência 57..... | 67 |
| Figura 35. Conformação N2 para a série nicotinato 19a-d obtido pela simulação computacional..... | 67 |
| Figura 36. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário 23d | 70 |
| Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do intermediário 23d | 70 |

| | |
|--|----|
| Figura 38. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário 25 | 73 |
| Figura 39. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final 26b | 75 |
| Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final 26b | 76 |
| Figura 41. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final 27d | 77 |
| Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final 27d | 77 |
| Figura 43. Esmética A quiral com textura focal- cônica da amostra 26b no resfriamento (10x) a $86\text{ }^\circ\text{C}$ | 79 |
| Figura 44. Esmética E quiral da amostra 26b no resfriamento (40x) a $68\text{ }^\circ\text{C}$ | 79 |
| Figura 45. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário 31d | 84 |
| Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do intermediário 31d | 85 |
| Figura 47. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário 33 | 87 |
| Figura 48. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário 35 | 88 |
| Figura 49. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final 36c | 90 |
| Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final 36c | 91 |
| Figura 51. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final 37d | 91 |
| Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final 37d | 92 |

| | |
|--|----|
| Figura 53. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final 38d | 93 |
| Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final 38d | 93 |
| Figura 55. Esmética A quiral com textura focal-cônica da amostra 36a no resfriamento (10x), a 50 °C..... | 95 |
| Figura 56. Nemática Quiral com textura focal-cônica da amostra 36b no aquecimento (10x), a 38 °C..... | 95 |

Lista de Gráficos

| | |
|--|-----|
| Gráfico 1. Comportamento mesomórfico da série 13a-d | 50 |
| Gráfico 2. Existência de temperaturas das mesofases da série homóloga 13a-d | 51 |
| Gráfico 3. Comportamento mesomórfico da série homóloga 26a-d | 80 |
| Gráfico 4. Faixas de existência das mesofases na série 26a-d | 81 |
| Gráfico 5. Comportamento mesomórfico da série homóloga 36a-d | 96 |
| Gráfico 6. Existência de temperatura das mesofases da série 36a-d | 97 |
| Gráfico 7. Ponto de Fusão das Séries Homólogas..... | 98 |
| Gráfico 8. Comparação das Temperaturas da Esmética A..... | 99 |
| Gráfico 9. Comparação da Existência da Esmética A..... | 99 |
| Gráfico 10. Ponto de Clareamento das Séries Homólogas..... | 100 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Valores de TN-I para compostos com vários grupos ligantes (X) para a estrutura abaixo..... | 23 |
| Tabela 2. Condições modificadas do Acoplamento de Sonogashira..... | 31 |
| Tabela 3. Síntese de aril éteres via catálise de paládio..... | 33 |
| Tabela 4. Síntese de aril éteres catalisados por cobre..... | 35 |
| Tabela 5. Condições de reações para a O-arilação..... | 42 |
| Tabela 6. Temperaturas de transições (°C) dos produtos heterotolanos 13a-d e valores de entalpia (ΔH , Kcal mol ⁻¹)..... | 49 |
| Tabela 7. Temperaturas de transições (°C) dos produtos tolanos Ila-c , conforme ref. 17..... | 52 |
| Tabela 8. Temperaturas de transição (°C) e valores de entalpia (ΔH , Kcal mol ⁻¹) dos compostos 19a-d | 60 |
| Tabela 9. Dados computacionais obtidos para o sistema 4- <i>n</i> -heptiloxibenzoato–B e 6- <i>n</i> -heptiloxinicotinato–N..... | 61 |
| Tabela 10. Temperaturas de transições (°C) dos produtos heterotolanos 26a-d e 27d e valores de Entalpia (ΔH , kcal mol ⁻¹)..... | 78 |
| Tabela 11. Temperaturas de transições (°C) dos produtos heterotolanos 36a-d , 37d , 38d e valores de Entalpia (ΔH , kcal mol ⁻¹)..... | 94 |

Lista de Abreviaturas

CDCl₃ - Clorofórmio deuterado
Ch - Mesofase Colestérica
CL - Cristal líquido
DCC - Diciclohexilcarbodiimida
DMAP - Dimetilaminopiridina
DMF - Dimetilformamida
DMSO - Dimetilsulfoxido
DSC - Calorimetria de varredura diferencial
I - Estado isotrópico
IV - Infravermelho
K - Estado cristal
LCDs - Mostradores de Cristal Líquido
Mebinol - 2-Metil-3-butin-2-ol
N - Mesofase Nemática
NOE – Nuclear Overhauser Effect
OLED – Organic Light Emission Displays
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
¹H RMN - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
¹³C RMN - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
¹³C RMN (APT) - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Acoplado
S_A - Mesofase Esmética A
S_C - Mesofase Esmética C
S_E - Mesofase Cristal E
STN - Super Nemático Torcido
TN - Nemático Torcido
ΔH - Variação de Energia de Entalpia

Resumo

Este trabalho mostra a síntese e comportamento térmico de novos materiais líquido-cristalinos utilizando como unidade mesogênica o grupo arilpiridilacetileno e ramificações terminais quirais e lineares através do Protocolo de Buchwald e da Reação de Sonogashira

Sintetizou-se quatro séries homólogas diferentes, três delas apresentaram comportamento mesomórfico. A mesofase comum as três séries foi a esmética A. A quarta série homóloga **19a-d** não apresentou comportamento líquido-cristalino.

A série homóloga **13a-d** apresentou além da mesofase esmética A, uma fase nemática antes do ponto de clareamento. Para a série homóloga **26a-d**, observou-se a mesma fase, porém, o composto com oito carbonos na ramificação linear, apresentou uma mesofase cristal E.

Para a série homóloga **36a-d**, observou-se fases esméticas A e C quirais. Entretanto, foram sintetizados outros dois compostos para fins de comparação com a série **36a-d**

Abstract

In this work we are showing the synthesis and thermal behavior of new liquid-crystalline materials using as mesogenic core the arylpyridylacetylene unit connected with linear and chiral tails by Buchwald Protocol and Sonogashira Reaction.

Four different homologous series were synthesized, which display mesomorphic behavior. All the homologues exhibited mesophase smectic A. However, the homologous series **19a-d** did not present liquid-crystalline behavior.

The homologous series **13a-d** showed mesophase smectic A and a nematic phase. To homologous series **26a-d** the same behavior was observed. In addition the compound **26b** showed the crystal smectic E phase.

For the homologous series **36a-d**, chiral smectic phases A and C were observed. The compounds **37d** and **38d** were synthesized and their thermal properties were compared with the series **36a-d**.

1. INTRODUÇÃO

1.1. *História dos Cristais Líquidos*

Em 1888, Friederich Reinitzer,¹ um botânico austriaco, descreveu suas observações sobre o fenômeno de cor ocorrido na fusão de acetatos e benzoatos de colesterila. Hoje, é claro, sabemos que estes fenômenos de mudanças de cores informados por Reinitzer são características de muitas fases de cristais líquidos.

Além disso, Reinitzer conhecia o excelente trabalho de um físico alemão, o Professor Otto Lehmann,² o qual estudava e utilizava a polarização em microscópios, e reconheceu que Lehmann poderia aconselhar-lhe no comportamento óptico de seus ésteres de colesterila. Utilizando um microscópio equipado com luz polarizada e uma platina com aquecimento, Lehmann verificou que a fase em que o líquido era turvo, a substância era um líquido homogêneo, mas que o seu comportamento na presença de uma luz polarizada era igual ao comportamento de um cristal. O fenômeno da birrefringência observado é a origem da denominação **Cristal Líquido**. Em consequência destes fatos ocorridos, do desenvolvimento e compreensão dos cristais líquidos, foi dado como o grande descobridor destes novos materiais, o botânico Reinitzer em março de 1888.

Na década de 1890, muitos outros exemplos de cristais líquidos foram descobertos por Lehmann. Outros materiais, como azoxieteres foram preparados por Gatterman e Ritschke. Em 1902, uma síntese desenvolvida por Meyer e Dahlen produziu o primeiro esmetogênico, o *p*-azoxibenzoato de etila, embora, estruturalmente não fora reconhecido como tal, pelo menos na época.

Estudando estes materiais Lehmann reconheceu, no entanto, que todos os cristais líquidos não eram iguais e em 1907, ele examinou o primeiro material que exibia duas fases líquido-cristalinas. Este material tinha o que mais tarde foi mostrado como uma fase esmética A (S_A) e uma fase colestérica (Ch).

Em 1922, Georges Friedel publica um trabalho em que descreve as diferentes fases de um cristal líquido. Aparece então a classificação dos cristais líquidos como esméticos, nemáticos e/ou colestéricos. Friedel explica, igualmente, a razão pela existência de linhas na observação de cristais líquidos em

microscopia polarizada, sendo estas correspondentes a bruscas variações da orientação das moléculas, identificadas como mesofases. Também pela observação destas linhas, concluiu que para o caso de cristais líquidos esmétricos existe uma estrutura em camadas. E pela primeira vez, é observada a orientação provocada por um campo elétrico em cristais líquidos.

Os anos que se seguiram foram poucos produtivos e significativos para a ciência dos cristais líquidos. A temática retorna com força em 1962, quando George Gray publicou um amplo tratado sobre cristais líquidos, em que introduz grandes contribuições no estudo de cristais líquidos macromoleculares, ou seja, polímeros.

Em 1968, num encontro realizado em Princeton, foi que a comunidade de cristais líquidos abriu seus olhos para o potencial destes materiais na aplicação de mostradores eletro-ópticos, a partir dos estudos realizados por um grupo de pesquisadores da Radio Corporation of America (RCA) direcionado aos dispositivos de cristais líquidos.

No início dos anos 70, foi criada a primeira patente de mostrador líquido-cristalino. Com base neste primeiro protótipo, vários equipamentos eletrônicos, como relógios e calculadoras apareceram utilizando mostradores de tamanho pequeno. Foi apenas no final dos anos 80, início dos anos 90, que mostradores coloridos de cristais líquidos de tamanhos maiores, como televisores, contendo mesofase nemática, vieram para substituir os mostradores da época.³

As vantagens de utilizá-lo em mostradores e displays são muito significativas, como o baixo consumo de energia, alta durabilidade, melhor resolução de imagem, menor tamanho do visor e maior velocidade de transmissão de informações.

Estes novos compostos possuem uma aplicabilidade muito ampla nos dias modernos, porém, a sua aplicação não está somente nas áreas de ciência e tecnologia, mas também em nosso cotidiano. A técnica de síntese de cristais líquidos vem crescendo nos últimos anos devido à aplicação desses materiais no uso de displays, computadores, relógios, calculadoras e etc.

1.2. Definições

O estado líquido cristalino é o único da matéria que combina as propriedades dos estados sólido e líquido. No estado líquido cristalino existe uma ordem molecular menor do que num sólido; contudo, maior do que num líquido comum. Os sólidos cristalinos têm os seus átomos organizados em uma rede espacial; esta organização macroscópica se propaga por distâncias de até milímetros. Um líquido isotrópico não tem essa ordem orientacional e posicional, devido a isso, as moléculas movem-se de forma aleatória no espaço. Um cristal líquido tem propriedades tanto de um sólido cristalino (birrefringência e ordem) como do líquido (fluidez e tensão superficial). Embora seu aspecto seja de um líquido, quando observado sob luz polarizada utilizando-se um microscópio, podemos ver um certo grau de birrefringência oriundos dos efeitos de orientação de curto e longo alcance.

Compostos líquido-cristalinos na forma de bastão apresentam moléculas com unidades rígidas localizadas no centro e cadeias longas e flexíveis nas extremidades.

Nos cristais líquidos, as moléculas movem-se com tendência a apontar em uma única direção, segundo um vetor de ordem orientacional denominado por diretor de fase (η). Por isso, as moléculas são mais ordenadas do que no estado líquido, porém menos ordenadas do que nos cristais. As fases com um ordenamento orientacional de longo alcance e/ou posicional de curto alcance em uma ou duas dimensões são denominadas de **mesofases**.

A Figura 1, mostrada abaixo, representa esquematicamente o estado sólido de uma substância (a), onde observamos o completo ordenamento posicional e orientacional do composto cristalino, o estado líquido isotrópico (b), onde é perdida toda e qualquer forma de ordenamento, e o estado líquido cristalino (c), conservando apenas o ordenamento orientacional.⁴

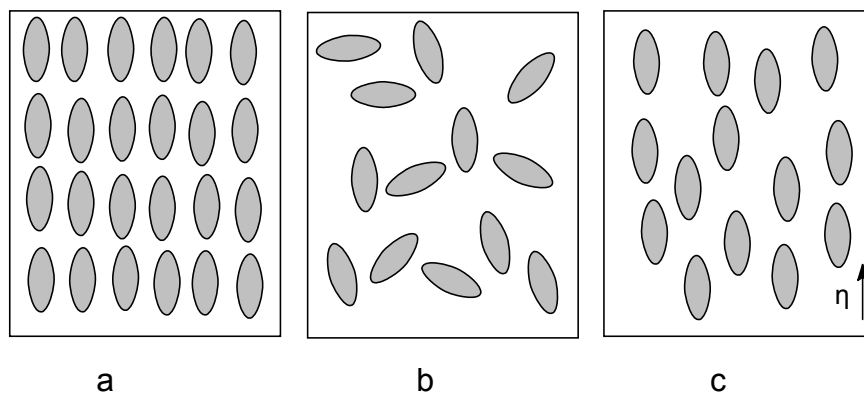


Figura 1. Representação esquemática do arranjo molecular no estado sólido (a), líquido isotrópico (b) e estado líquido-cristalino (c).

1.2.1. Classificação dos Cristais Líquidos

Foram observados dois tipos gerais de cristais líquidos: os termotrópicos e os liotrópicos. Por isso, podem ser divididos em duas classes de acordo com suas características, que são afetadas por fatores externos.

Cristais Líquidos Termotrópicos. São sistemas em que a mesofase líquido cristalina existe em intervalos de temperatura, essa fase depende única e exclusivamente da variação de *temperatura*. Quando um cristal líquido é submetido ao aquecimento, a substância irá mudar de ordenamento e apresentará mesofases iniciando na temperatura de fusão até o líquido isotrópico - temperatura de isotropização. Quando este mesmo composto é submetido ao resfriamento, o ordenamento molecular será novamente reconstruído, até o ordenamento máximo do sólido cristalino. Durante a varredura de temperatura desse tipo de análise, as mesofases podem ser identificadas tanto na rampa de aquecimento quanto na de resfriamento. Estas são chamadas de *mesofases enantiotrópicas*. Porém, existem aquelas que só são identificadas na corrida de resfriamento, as quais são chamadas de *mesofases monotrópicas*. Neste caso, a transição da mesofase é observada em temperaturas inferiores ao ponto de fusão da corrida de aquecimento. Isto ocorre devido ao efeito de estereose, que é encontrado nesse tipo de material.

Cristais Líquidos Liotrópicos. São compostos líquido-cristalinos que não são substâncias puras, mas sim soluções constituídas de cristais líquidos. As fases existentes nessas soluções são dependentes de duas variantes: do *solvente* utilizado e da *concentração* de cristal líquido nesta solução numa dada

temperatura fixa. Isso ocorre devido à estrutura destes compostos. São formados por uma parte polar e outra parte apolar, assim como os sabões e os detergentes. A parte apolar é constituída de longas cadeias alquílicas e a parte polar por grupos do tipo sal de carboxilato, entre outros. Essas moléculas geralmente apresentam-se em forma de aglomerados, denominados de micelas.²

1.2.2. Classificação de Cristais Líquidos Termotrópicos

Estes compostos podem ser classificados de acordo com o formato da sua estrutura molecular em dois tipos:

Cristais Líquidos Calamíticos. São sistemas de cristais líquidos que apresentam estruturas moleculares lineares em forma de bastão. Possuindo o eixo de comprimento (d) maior do que o eixo de altura (h), como é mostrado na Figura 2. Nesses compostos é importante que exista uma certa rigidez para manter a forma alongada e permitir interações que favoreçam o alinhamento molecular, o que é mantida pelos grupos aromáticos e polares componentes dessas substâncias, e uma certa flexibilidade é requerida para manter o ponto de fusão baixo e para estabilizar o alinhamento molecular dentro da estrutura da mesofase.

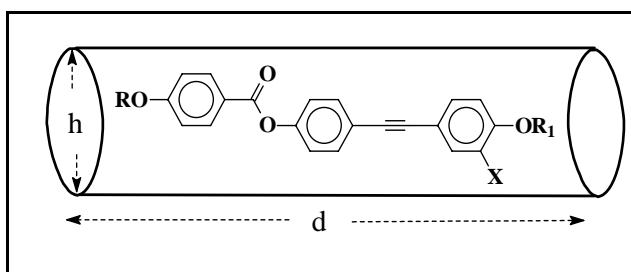


Figura 2. Exemplo de um cristal líquido calamítico.

Existe um grande número de cristais líquidos em forma de bastão, cada um apresentando uma combinação diferente de unidades que lhe conferem diferentes propriedades físico-químicas e aplicações tecnológicas específicas. A Figura 3 mostra um modelo geral que pode ser usado para descrever a estrutura de um material calamítico.

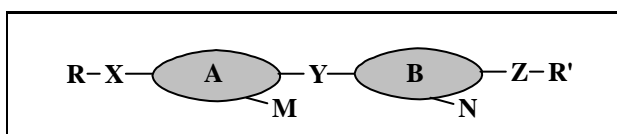


Figura 3. Representação geral de cristais líquidos em forma de bastão.

A e **B** são unidades do núcleo, os quais algumas vezes são ligados por um grupo ligante **Y**, mas geralmente estão ligados diretamente. Similarmente, as cadeias terminais **R** e **R'** podem ser ligadas a parte rígida da molécula por grupos **X** e **Z** ou ligadas diretamente aos núcleos. Substituintes laterais **M** e **N** podem ser usados, ou não, para modificar totalmente a estrutura linear da molécula.

A e **B** são grupos responsáveis pela anisotropia e rigidez do sistema. Geralmente são anéis aromáticos como piridina, naftaleno, benzeno, ou sistemas cíclicos como ciclohexano, ciclohexeno e heterocíclicos.

Y é o grupo ligante do núcleo, mantendo a linearidade e a polarização anisotrópica do grupo rígido. Pode ser usado grupos carboxilato, ligação tripla, ligação simples, etc.

R e **R'** conferem flexibilidade ao sistema. Pode-se usar grupos terminais alquilas lineares ou ramificadas, quirais ou aquirais, ou mesmo grupos polares, como nitrila, nitro, ou átomos de flúor.

X e **Z** são grupos ligantes entre a cadeia terminal e o núcleo rígido da molécula. Favorecem a ressonância do sistema, conferindo uma estabilidade maior à mesofase. Geralmente é utilizado grupos éter ou éster.

M e **N** são os substituintes laterais, usualmente utilizados para diminuir as temperaturas de transição. Isso ocorre devido à diminuição da eficiência no empacotamento molecular entre camadas do cristal líquido. Geralmente são usados átomos de flúor ou grupos nitro, ciano ou hidroxila.

Cristais Líquidos Discóticos. São compostos líquido-cristalinos que possuem estruturas moleculares em forma de disco, onde o eixo preferencial é muito menor do que os outros dois eixos. Nesse caso, a rigidez na parte central é requerida para permitir o alinhamento do ponto de vista macroscópico, o que é importantíssimo para o efeito mesomórfico, como é mostrado na Figura 4.

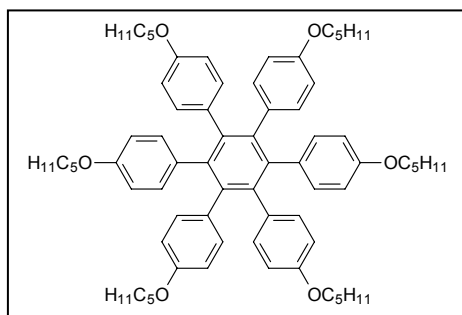


Figura 4.
Exemplo de cristal líquido discótico.

1.2.3. Classificação das Mesofases Calamíticas

Segundo a publicação de Friedel em 1922, as mesofases calamíticas podem ser classificadas em dois tipos: nemáticas e esmélicas. Esta classificação baseia-se na relação das propriedades ópticas e de critérios de simetria molecular do composto a ser estudado.

Mesofases Nemáticas. É a fase mais próxima ao líquido isotrópico em relação ao ordenamento molecular e à temperatura de transição. As moléculas movem-se livremente ao redor de seu eixo, porém com um ordenamento orientacional de longo alcance. O eixo diretor (η) define a orientação, preferindo uma direção média das moléculas na mesofase nemática. Em muitos compostos, as moléculas apresentam várias possibilidades de mobilidade intramolecular, apresentando baixa viscosidade e alta fluidez, sendo muito usadas em mostradores de cristais líquidos (LCDs), como mostrado na Figura 5.

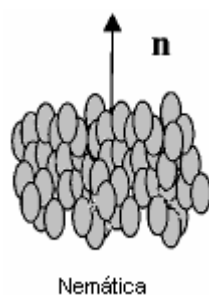


Figura 5. Exemplo de mesofase nemática (N).

Mesofases Esméticas. São mesofases mais ordenadas do que as nemáticas, mais próximas ao sólido cristalino, por isso, são muito mais viscosas. As moléculas possuem ordenamento ao redor dos eixos orientacionais, de longo alcance, e posicional, de curto alcance, isto é, as moléculas estão distribuídas em camadas com possibilidade de ordenamento em diferentes arranjos lamelares.

Por apresentar várias possibilidades de ordenamento, essa fase apresenta polimorfismo, ou seja, existem muitos tipos diferentes de mesofases esmélicas. A classificação da mesofase esmélica depende do grau de ordem orientacional e posicional da direção molecular média preferida. As mais comuns são a esmélica A (S_A) e esmélica C (S_C) como é mostrado na Figura 6.

As moléculas constituintes da mesofase esmélica A (S_A) apresentam orientação média ortogonal ao plano das camadas e apresentam ordenamento

posicional dentro das mesmas. A fase esméctica C (S_C) apresenta como característica principal a inclinação média das moléculas com respeito ao plano das camadas. A S_C é portanto, um análogo inclinado à esméctica A (S_A) com um ângulo de inclinação médio de 25° do eixo diretor em relação ao eixo molecular e dependente da temperatura.²

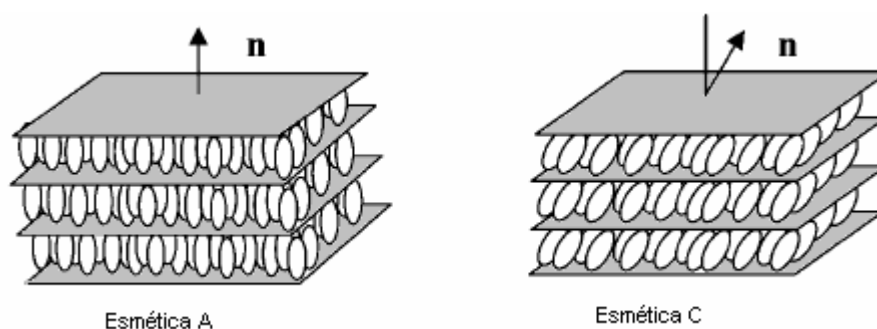


Figura 6. Representação esquemática das mesofases esmécticas.

1.2.4. Cristais Líquidos Quirais

Muitas moléculas naturais possuem um centro estereogênico gerando o fenômeno da quiralidade. Este fenômeno também é de grande importância para os cristais líquidos, pois gera muitos compostos com aplicações tecnológicas e com propriedades físicas interessantes, como por exemplo, os cristais líquidos termocrômicos e ferroelétricos.

A presença de um centro estereogênico na composição molecular pode causar quiralidade na estrutura da fase líquida-cristalina macroscopicamente, ou seja, as moléculas se organizam em uma estrutura assimétrica quiral tomando a forma de uma hélice, como os DNAs.⁵ Enquanto um enantiômero gira a hélice para a esquerda, o outro gira a mesma para a direita.

A unidade quiral é geralmente encontrada na cadeia terminal, isto devido à relativa facilidade de síntese do cristal líquido. A consequência deste aumento do efeito estérico é a diminuição do ponto de clareamento e do ponto de fusão do composto.

As duas principais mesofases quirais de interesse tecnológico são a nemática e a esméctica C.

Mesofases Nemáticas Quirais.

Também conhecida como mesofase colestérica. Ela recebeu este nome devido ao seu descobrimento em 1888 pelo botânico Reinitzer, o qual observou-a pela primeira vez no fenômeno da dupla fusão num composto derivado do colesterol.

A estrutura da mesofase nemática quiral, consiste em que as moléculas de cristais líquidos estejam arranjadas paralelamente ao eixo diretor η . A assimetria das moléculas causa uma leve rotação do eixo diretor, descrevendo, deste modo, uma hélice, a qual tem um passo de hélice dependente da temperatura.

Uma grande propriedade surge deste fenômeno, a termografia. A qual consiste na habilidade de refletir a luz polarizada no comprimento de onda igual ao comprimento do passo da hélice.

Mesofases Esméticas Quirais.

Existem muitos tipos de mesofases esméticas quirais inclinadas, como a C, I e F, e também mesofases esméticas quirais cristais, como a E, J, G, K e H. Estas fases podem gerar um padrão de quiralidade como resultado direto da quiralidade das moléculas constituintes.

Para estas fases, o ordenamento macroscópico também é helicoidal, como na nemática, porém ele também é lamelar devido à sua propriedade de ordenamento em camadas. A mesofase mais conhecida dentre as esméticas quirais é a C.

A mesofase esmética C quiral é formada de compostos quirais, geralmente de baixa viscosidade e polarização espontânea quando confinada, acarretando o fenômeno que é chamado de ferroeletricidade.

Propriedades Ferroelétricas em Mesofases Esméticas C Quirais S_C^*

Em 1975 Meyer e colaboradores⁶ demonstraram com base em considerações de simetria molecular, e verificaram experimentalmente, que as mesofases esméticas inclinadas, como a S_C^* , possuíam propriedades ferroelétricas se compostas de moléculas quirais. O primeiro cristal líquido com propriedade ferroelétrica foi o DOBAMBC (metilbutilanilina cinamato de deciloxibenzilideno).

Sabe-se que alguns materiais sólidos dielétricos, como o sal de Rochelle, apresentam valores de polarização elétrica permanente e diferente de zero, sem a aplicação de um campo elétrico ou magnético. Este fenômeno é conhecido como polarização espontânea. Estes sólidos dielétricos são chamados *materiais polares*. Se, por outro lado, a direção da polarização pudesse ser mudada por um campo elétrico aplicado, o nome **ferroelétrico** é usado para denotar esta subclasse de materiais polares.

Para demonstrar o fenômeno da ferroeletricidade, os pesquisadores Noel Clark e Sven Lagerwall,⁷ montaram um dispositivo eletro-óptico, o qual consistia de duas placas de vidro com tratamento prévio de superfície, de modo que um material S_C^* pudesse ser introduzido. As moléculas, por efeito de ancoragem posicionam-se com o eixo diretor paralelo às placas e perpendicular aos planos de inclinação.

No resfriamento, as camadas S_C^* são formadas perpendicularmente às placas de vidro. Devido à presença de moléculas opticamente ativas, o eixo diretor irá torcê-las com uma periodicidade helicoidal paralela à fronteira de cela. A estrutura helicoidal determina que a polarização na amostra seja nula. As moléculas não podem girar livremente sobre seu cone de revolução, mas são forçadas a posicionarem-se no plano. Por interação de superfície, a hélice será então desenrolada espontaneamente e o diretor assumirá uma orientação não helicoidal.

Se o espaçamento da cela é suficientemente pequeno, e menor que o passo da hélice, haverá a formação da geometria "bookshelf" (forma de prateleiras), onde a cela assegura uma polarização diferente de zero, pois a hélice é "cortada" em pequenas partes e orientada. A aplicação de um campo elétrico muda a direção de polarização dos cristais líquidos.

Assim, cristal líquido ferroelétrico é uma classe especial de substâncias que combinam polarização e anisotropia de cristais ferroelétricos com as propriedades hidrodinâmicas de líquidos.

A descoberta da ferroeletricidade, em mesofases esmétricas inclinadas de cristais líquidos quirais, tem revelado um novo campo na física do estado mesomórfico. Particularmente, uma nova geração de dispositivos eletro-ópticos foi desenvolvida, cuja resposta, frente a um estímulo externo, é da ordem de

grandeza de 2 a 3 vezes mais rápida do que aquelas dos nemáticos convencionais.

Mesofases Frustradas ou Twist Grain Boundary (TGBs)

Em 1972, de Gennes^{8a} descreveu a transição $N - S_A^*$ em cristais líquidos. Se a fase N é quiral, sua torção é excluída na transição $N^* - S_A^*$, entretanto, numa torção suficientemente forte, uma nova estrutura pode aparecer, no qual a fase lamelar é penetrada por uma torção regular.

Em 1988, Ren e Lubensky,^{8b} descobriram um novo modelo específico de estrutura, o qual foi chamado de TGB_A . Definiram que estas fases apareciam entre a mesofase N^* e S_A , mostrando ilhas de moléculas limitadas e espaçadas, formadas por hélices desordenadas. Este fenômeno é análogo à fase de fluxo de Abrikosov,^{8c} verificado no tipo II de supercondutores.

Pouco tempo depois, em 1989, Goodby e colaboradores^{8d} reportaram a existência destas TGB_A entre a transição $S_A^* - I$. Enquanto que a TGB_C foi descoberta em 1992 por Nguyen.⁸ⁱ

O que se observa é que moléculas com estruturas cilíndricas imperfeitas, ou não tão planares, apresentando uma ramificação polar no anel aromático, podem apresentar as mesofases TGBs, como está representado na Figura 7. Além disso, a estrutura líquida cristalina deve possuir o fenômeno da ferroeletricidade, ou seja, apresentar grupos quirais na estrutura. Na grande maioria das moléculas de cristal líquido que apresentaram esta fase intermediária, a quiralidade do grupo estereogênico é vizinho à grupos polares na sua estrutura molecular. Esta condição afeta a forma helicoidal da fase, tornando a hélice torcida, com um passo de hélice mais curto. Isso acarreta a existência de mesofases frustradas de maior estabilidade térmica.

Os cristais líquidos que possuem em sua fórmula molecular grupos tolanos ou heterotolanos, têm grandes chances de apresentarem essas mesofases frustradas, desde que sejam cumpridos as condições relatadas acima.

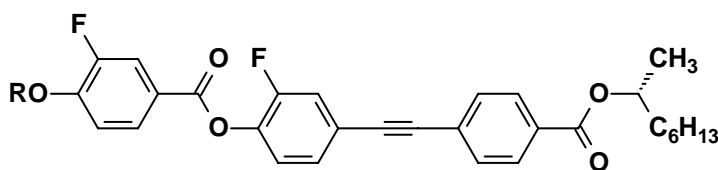


Figura 7. Exemplo de cristal líquido que exibe a mesofase TGB_A e TGB_C .^{8e}

Mesofase TGB_A. Quando uma amostra encontra-se na fase isotrópica ou N* e tenta se ordenar para uma fase esmética, a amostra deve passar de um estado de completa desordem para um estado de maior ordenamento. Em algumas moléculas, essa passagem não ocorre “diretamente”, só é possível fazer esta transição passando por uma fase intermediária, a mesofase frustrada.

Essa fase é um estado de não-equilíbrio, existindo num curtíssimo intervalo de temperatura e pontualmente, ou seja, quando a amostra é analisada através do microscópio óptico, nem toda a sua superfície se encontra na TGB. Isto ocorre devido à instabilidade da fase e a desuniformidade de temperatura na análise realizada. Logo, observam-se apenas “ilhas de TGB”, os quais são chamadas de sementes.

Essa semente é o germe de iniciação (grain) da mesofase esmética, apenas uma transição em desequilíbrio.

Quando as moléculas passam da mesofase N* para S_A* , de um estado de ordenamento apenas orientacional, porém em forma de hélice, para um estado mais ordenado, com ordenamento orientacional e posicional, mas com a inexistência de uma forma helicoidal, o empacotamento molecular pode, então, apresentar falhas. Entre esses dois estados de transição, há um grande conflito estrutural acarretando na formação destes defeitos, pois há uma perda de informações, neste caso, a perda da estrutura em hélice, como é mostrada na Figura 8.

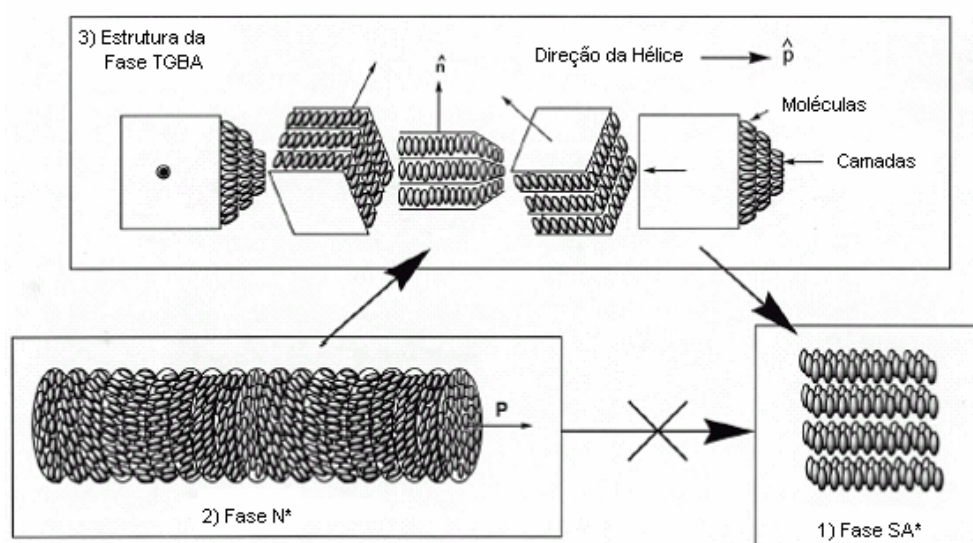


Figura 8. Estrutura da TGB_A na transição N* - S_A* de acordo com a ref. 8e.

A TGB_A exibe três aspectos, como podemos observar na Figura 8: 1) estrutura lamelar; 2) estrutura helicoidal; 3) o eixo da hélice é paralelo aos planos lamelares da fase esméctica. O eixo da hélice é, então, perpendicular ao eixo diretor de fase. Logo, na TGB_A , há uma flutuação do eixo diretor – acarretando numa instabilidade.

Considerada como uma fase instável, os valores de entalpia (ΔH) são muito pequenos, difícil de ser analisada, necessitando de um aparelho de DSC especial, focado na temperatura de transição e com taxa de aquecimento muito pequena, como é possível visualizar na Figura 9.

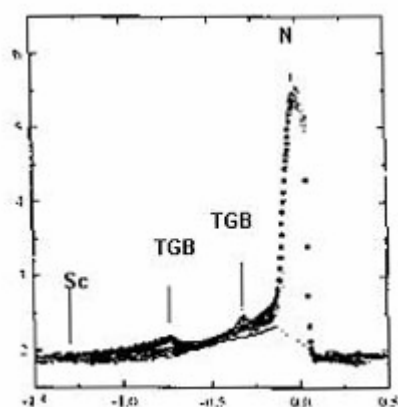


Figura 9. Análise de DSC ampliada.⁸⁹

Mesofase TGB_C . É análoga a TGB_A , porém possui muito mais variantes devido à sua grande variedade de diferentes texturas (Grandjean, oily-streaks, fan-shaped). Além disso, a mesofase esméctica C quiral possui um ordenamento em forma de hélice, conseqüentemente, a transição de uma mesofase em forma de hélice para outra, também helicoidal, formaria uma fase intermediária muito mais complexa.

Para a fase TGB_C , um número de casos especiais foi descoberto devido ao problema discutido a cima, os quais são distinguidos por: 1) comensurabilidade ou incomensurabilidade do número de passos da hélice (fora de fase); 2) inversão da direção da hélice da TGB através da mudança de temperatura; 3) a formação de uma estrutura modulada em 2D.

Segundo a Figura 10, podemos observar que o fenômeno das camadas moleculares em forma de hélice pode formar duas estruturas distintas. Uma delas, com as moléculas da camada superior exatamente em cima das moléculas da camada inferior - comensurável. A outra, com as moléculas da camada superior

localizadas com uma leve diferença de posição em relação às moléculas da camada inferior - incomensurável.

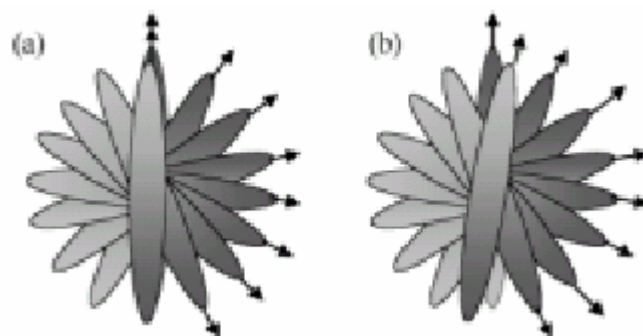


Figura 10. Exemplos de TGB_C: a) Comensurável, b) Incomensurável.

1.3. Aplicações dos Cristais Líquidos

Apesar dos cristais líquidos terem sido descobertos há mais de um século, suas aplicações levaram muito tempo para serem disponibilizadas na forma atual. A grande parte das moléculas líquido-cristalinas naturais ou sintetizadas não foi utilizada em nenhuma aplicação tecnológica, mas isto não quer dizer que futuramente não sejam empregadas em algum benefício à humanidade.

Os cristais líquidos colestéricos ou nemáticos quirais, devido à sua propriedade termocrômica, são muito utilizados como termômetros domésticos, já que são muito sensíveis a mudanças de temperatura. Outro grande exemplo conhecido para a utilização destes materiais, é o chamado *anel do humor*, o qual consiste em mudar de cor - do preto ao vermelho - dependendo do humor da pessoa que se encontra usando-o. Na verdade, ele muda de cor pelo simples fato de captar a variação de temperatura da mão da pessoa - base científica, e não pela variação de seu humor - base popular.

As propriedades cromotérmicas dos cristais líquidos vêm sendo estudadas e/ou aplicadas em diversas áreas da medicina. Sua aplicação vem sendo avaliada na detecção de doenças que apresentam como sinal alterações locais de temperatura, como câncer e trombose venosa, e na monitoração da temperatura de pacientes submetidos à anestesia. Como medida preventiva para isquemia e hipotermia durante procedimentos cirúrgicos. Também em pediatria, no acompanhamento da temperatura corporal e do aquecimento no banho do bebê.

Uma grande aplicação de cristais líquidos está baseada nos chamados PDLC, cristal líquido disperso em polímero. E uma de sua aplicação mais popular é a janela de transparência variável chamadas de "Switchable Windows", mostrada na Figura 11. Esta janela é constituída por um material composto por polímero e cristal líquido. A técnica de produção consiste em partir de um filme polimérico bio-compatível (por exemplo, de um derivado celulósico) que é coberto por uma camada de cristal líquido e colocado entre dois substratos condutores transparentes.

Os PDLC são materiais eletro-ópticos que permitem um controle elétrico da sua birrefringência. Uma vez na ausência de tensão aplicada aos eletrodos, uma lâmina de PDLC é translúcida, isto é, não permite ver através dela, mas deixa passar parte da luz incidente. Quando se aplica uma tensão entre os eletrodos, as

moléculas de cristal líquido são alinhadas pelo campo elétrico, deixando a luz atravessar o meio, seguindo o eixo óptico do nemático (mesofase apresentada pelo cristal líquido). Como o índice de refração ordinário do cristal líquido é igual ao índice de refração do polímero, não existe birrefração da luz nesta situação, logo, o filme torna-se totalmente transparente.



Figura 11. Janela de transparência variável.

A maior aplicação tecnológica destes novos materiais são em mostradores ou displays. Os monitores LCDs, (Liquid Cristal Display, ou monitores de cristal líquido), mostrado na Figura 12, são utilizados há três décadas e encontrando-se em todo o tipo de aparelhos e de diversos tamanhos, como: relógio digitais, calculadoras, leitores de cds, etc. Esse tipo de tecnologia só foi ampliada para os mostradores de computadores portáteis e televisores a partir da década de 80.



Figura 12: Exemplo de aplicação em monitores de cristal líquido.

Esta tecnologia apresenta várias vantagens em relação a outras. A qualidade de imagem é superior, as telas são mais finas, leves e consomem muito menos energia do que os CRTs (Tubos de Raios Catódicos), apesar de ainda possuir a desvantagem do preço elevado.

Colocando-se lado a lado um monitor LCD e um monitor CRT, a primeira diferença que salta à vista é justamente o tamanho. Os monitores de cristal líquido são muito mais finos que os tradicionais, o que explica o seu uso em computadores portáteis. E ainda o fato de que os LCDs possuem uma tela realmente plana.

Dessa forma, são eliminadas as distorções de imagem causadas pelas telas curvas dos monitores CRT, aumentando a área útil do monitor, já que não temos espaços desperdiçados nos cantos da imagem. Apesar do monitor LCD ser menor, a área de exibição é maior. Um monitor LCD de 14 polegadas possui uma área de exibição maior que um CRT de 15 polegadas, enquanto que no LCD de 15 polegadas a área de visão é quase equivalente a um monitor tradicional de 17 polegadas.

Os monitores de cristais líquidos também gastam menos eletricidade. Enquanto um monitor tradicional de 14" consome aproximadamente 90 W, um LCD dificilmente ultrapassa a marca dos 40 W.

Outra vantagem é que estes monitores (LCD) emitem uma quantidade muito menor de radiação nociva, o que os torna especialmente atraentes para quem fica muito tempo em frente ao monitor diariamente.

Entretanto, os monitores de LCD apresentam ângulo limitado de visão. Enquanto nos monitores tradicionais podemos ver a imagem exibida praticamente de qualquer ângulo, nos monitores de cristais líquidos temos o ângulo de visão limitado a 45 ou 60°. Em ângulos maiores a imagem tende a desaparecer ou ter as suas cores alteradas. Este problema tende a ser corrigido com a evolução desta tecnologia.

A maioria dos monitores de CRT é capaz de exibir cores ilimitadas. Alguns monitores LCD são capazes de centenas ou de milhares de cores, mas muitos dos LCDs mais novos são capazes de cores ilimitadas.

Então, como funciona um monitor de cristal líquido?

Na sua totalidade, os displays utilizados hoje em dia, funcionam com uma mistura de dois ou mais cristais líquidos nemáticos. A mistura líquido cristalina deve-se à propriedade da solução em estar na fase nemática em uma ampla faixa de temperatura, o que muitas vezes é muito difícil de se conseguir com apenas um composto. Cabe salientar, que essa temperatura deve variar numa larga faixa

de temperatura, como por exemplo, dos $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, pois o dispositivo deve funcionar em todo o globo terrestre, desde o Alasca até o Deserto do Saara.

Cabe-se ainda salientar que a grande maioria dos mostradores são chamados de TN-LCDs, ou seja, mostradores de cristais líquidos nemáticos torcidos. Possui este nome porque, dentro do dispositivo, a estrutura molecular da mesofase é em forma de hélice, mesmo não sendo um composto quiral.

Um mostrador de cristal líquido possui várias células muito pequenas que são chamadas de **pixels**. Para se ter uma idéia do número dessas unidades, um monitor de LCD de 18" tem mais de um milhão de pixels. Cada um dessas células são formadas por uma complexa estrutura, podendo ser montada graças à robótica.

De acordo com a Figura 13, podemos observar que um pixel é constituído por uma fonte fluorescente de luz fria, seguida de um polarizador, uma camada de vidro, eletrodos transparentes de óxido de índio e estanho. Depois, uma camada de alinhamento, geralmente formada por poliimida, e finalmente pelos cristais líquidos. A outra metade é novamente montada conforme descrito acima, há a camada de alinhamento, porém perpendicular á primeira, novamente os eletrodos, uma camada de filtros coloridos, vermelho, verde e azul (RGB), o vidro e um outro polarizador, também perpendicular ao primeiro polarizador.

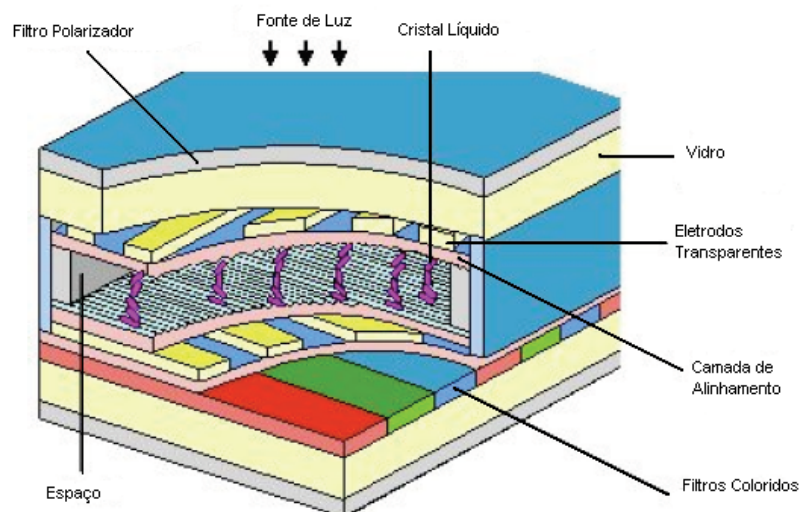


Figura 13. Corte de um pixel de um LCD.

A Figura 14 mostra bem o que ocorre na camada liquido cristalina de um dispositivo. Inicialmente, quando a fonte de tensão está desligada, e depois quando está ligada.

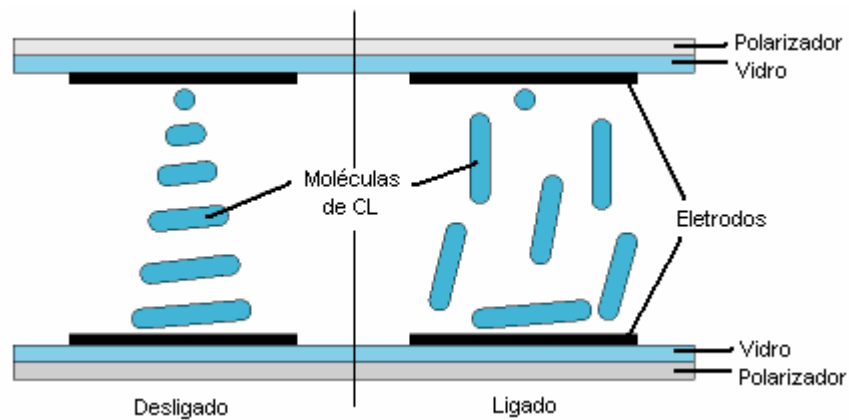


Figura 14. Esquema da parte líquido-cristalina de um LCD.

Quando o dispositivo está desligado, as moléculas de cristal líquido estão orientadas em forma de hélice, pois por efeito de ancoragem, elas se posicionam de acordo com o alinhamento das camadas de poliimidas, que estão perpendiculares entre si. Permitindo assim, que a luz passe através dessa camada, mantendo o monitor na cor cinza, no caso de mostradores preto e branco, e branco no caso de mostradores coloridos.

Porém, quando é ligada uma fonte de tensão, as moléculas ordenam-se paralelas ao campo elétrico, que é perpendicular ao plano do vidro. Assim, a hélice é desenrolada totalmente, evitando que a luz polarizada atravesse a camada das moléculas, tornando essa região escura para os mostradores preto e branco. Ou a hélice é parcialmente desenrolada, variando o comprimento de onda de luz que atravessa o dispositivo. Essa luz emerge pelo segundo polarizador, e pelos filtros vermelho, verde e azul. Dessa forma, todas as cores exibidas pelo mostrador são combinações destas cores primárias para o caso de mostradores coloridos.

Outros dispositivos de cristais líquidos ainda estão em fase de testes, como é o caso dos LCDs à base de mesofases esmécticas. Porém, devido à sua baixa fluidez e alta viscosidade, a estrutura do dispositivo deve ser diferente da discutida acima. Entretanto, um mostrador dessa forma, possui um tempo de resposta e resolução melhores do que os nemáticos.

Existe ainda os LCDs que utilizam cristais líquidos com mesofase nemática quiral, onde não é necessário o uso dos dois polarizadores perpendiculares entre si, apenas de um só. Pois o próprio fenômeno da quiralidade já confere uma estrutura molecular em forma de hélice ao cristal líquido. Contudo, neste caso, o dispositivo torna-se mais caro, pois o processo de síntese do composto é mais difícil e trabalhoso.⁹

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. *Cristais Líquidos*

Mostradores de cristais líquidos vem se tornando essenciais como mostradores informativos. Foi a partir do descobrimento que a birrefringência desses materiais podia ser controlada eletricamente, que os cristais líquidos são usados em mostradores com um particular sucesso. Para otimizar os parâmetros de um mostrador, tais como tempo de resposta, brilho e ângulo de visão, uma alta birrefringência é necessária. Porém, a mesma é dependente do grau de anisotropia polar do composto.

Moléculas que possuem grupos com elevada polarizabilidade apresentando alta densidade eletrônica, como anéis benzênicos e grupos ligantes acetilênicos, apresentam o fenômeno da alta anisotropia óptica. Estes compostos consistem de estruturas de grande densidade eletrônica com conjugações ao longo de seu comprimento molecular. Devido a isso, é que difenilacetilenos, também chamados de tolanos, são estruturas comumente constituintes de núcleos rígidos usados para a construção de cristais líquidos calamíticos.

Cristais líquidos tolanos são candidatos potenciais na formação de componentes eletro-ópticos, pois possuem as propriedades necessárias para essa aplicação, como a elevada birrefringência.

A incorporação de tolanos em compostos líquido-cristalinos leva em conta um grande número de características favoráveis para sua aplicação. Por exemplo, tais compostos são investigados pelo seu aumento de anisotropia óptica,¹⁰ propriedades de óptica não linear,¹¹ e em comportamento ferroelétrico ou antiferroelétrico.¹² Os tolanos também geram vários sítios ativos para a coordenação de metais. O interesse por essas moléculas é devido ao desejo de preparar novos cristais líquidos contendo metais, o que vem crescendo nos últimos anos.¹³

Em 1990, Seto e colaboradores¹⁴ relataram um trabalho de grande contribuição para a pesquisa de cristais líquidos, a síntese e o comportamento

mesomórfico de uma série de cristais líquidos com a parte rígida contendo tolano, como mostra a Figura 15. Eles variaram as posições dos grupos ligantes entre dois anéis aromáticos, onde X e Y eram grupos carboxilato ou ligação tripla entre carbonos ou unidade etinilideno, e constataram as mudanças nas propriedades líquido- cristalinas que essa variação poderia causar. Mas o que se deve ressaltar, foram as comparações realizadas entre um tolano e seu homólogo bifenílico, ou seja, as mudanças do comportamento das mesofases quando é inserido uma ligação tripla entre dois anéis benzênicos. Eles constataram que o tolano forma mesofases mais estáveis do que seu homólogo bifenílico porque a estrutura do difenilacetileno pode ser mais longa do que grupos rígidos polares contendo bifenilas. Eles mostraram também, que a seqüência de mesofase é exatamente a mesma entre essas séries de compostos. As duas séries mostraram estabilidade térmica e entalpias de transição muito próximas. Este fato pode indicar que a estabilidade térmica das fases esmélicas formadas por esses compostos depende somente das interações dipolo-dipolo e quadrupo-quadrupolo. As quais são mais importantes do que as interações de dispersão e ainda excluí o efeito de volume molecular baseado no modelo teórico de estruturas em forma de bastão.

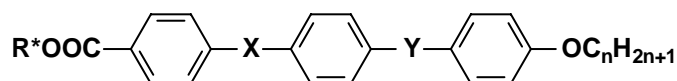


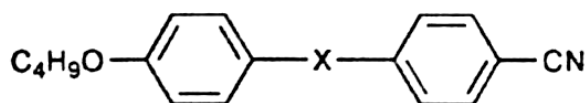
Figura 15. estrutura química líquido-cristalina contendo variação de grupos ligantes.

Durante a década de 90, muitos artigos foram publicados relacionados com a síntese de cristais líquidos tolano e análogos.^{10,11,12} Dos muitos trabalhos da literatura, destacamos alguns de grande relevância para o andamento deste trabalho.

Em 2000, o grupo de Goodby¹⁵ publicou um artigo similar ao descrito à cima, porém apresentando uma comparação mais ampla dos grupos ligante entre dois anéis aromáticos, como mostra a Tabela 1. Eles sintetizaram uma série de cristais líquidos contendo grupos ligantes, como bifenila, alceno, alcino, carboxilato e propiolato no seu núcleo rígido. Eles constataram que, quando a molécula possui uma ligação simples entre duas fenilas, a amostra apresenta

comportamento nemático monotrópico. Porém, quando esse grupo é trocado por uma ligação dupla, uma mesofase nemática enantiotrópica aparece, mas com um ponto de clareamento elevado. Quando adicionaram a ligação tripla entre dois anéis aromáticos, foi observado também a presença de uma mesofase nemática enantiotrópica, porém com ponto de clareamento mais baixo que seu similar alceno. Isto é devido ao fato que a unidade $C\equiv C$ é composta por maior caráter p no átomo de carbono sp -hibridizado, o qual conserva a densidade eletrônica mais efetivamente e reduz a extensão da conjugação e da polarizabilidade se comparada com os ligantes $C-C$ e $C=C$.

Tabela 1. Valores de TN-I para compostos com vários grupos ligantes (X) para a estrutura abaixo.



| Grupo Ligante X | Valores $T_{N-I} / ^\circ C$ |
|---------------------------------------|------------------------------|
| Ligação Simples | (75.5) |
| <i>trans</i> -CH=CH- | 140 |
| -C≡C- | 111 |
| -CO ₂ - | 87.1 |
| <i>trans,trans</i> -CH=CH-CH=CH- | 186 |
| -C≡C-C≡C- | 193.9 |
| <i>trans</i> -CH=CH-CO ₂ - | 144.5 |
| -C≡C-CO ₂ - | (69.6) |

() Transição Monotrópica

O grupo de Gallardo e colaboradores¹⁶ também tem interesse na síntese de cristais líquidos tolanos. Eles sintetizaram uma série de tolanos vizinhos a um anel oxadiazol. Estes compostos, além de apresentarem comportamento mesomórficos, também tem a propriedade eletroluminescente. Então, a aplicação tecnológica em mostradores eletro-ópticos fica muito mais ampliada, pois possuem tanto propriedades de cristais líquidos quanto de OLEDs.

Nosso grupo de pesquisa publicou um artigo em 2000,¹⁷ referente à síntese de cristais líquidos contendo difenilacetilenos em seu núcleo rígido, como mostra a Figura 16. Foram sintetizadas duas séries, uma nitrotolano (I) e outra tolano (II). Foi constatado que a série (II) possuía estabilidade térmica maior do que a série (I) e que os nitrotolanos apresentavam ponto de fusão e ponto de clareamento, menores do que a série tolano. Nenhuma das duas séries mostrou esméctica C* enantiotrópica e concluiu-se que a presença de um grupo nitro na posição meta relativo à unidade acetilênica desestabiliza as fases esmécticas.

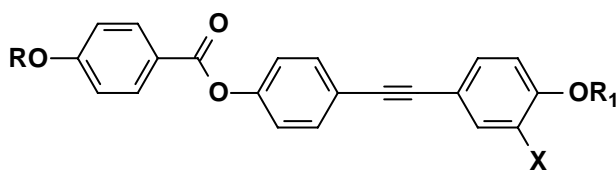


Figura 16. Estrutura geral do cristal líquido tolano publicado segundo ref 17.

Entretanto, nem só de fenilas os cristais líquidos são constituídos, inúmeros cristais líquidos aparecem fazendo uso de uma ampla quantidade de anéis aromáticos, heteroaromáticos e inclusive anéis naftalênicos.¹⁸ Seguindo essa linha de pesquisa, alguns artigos são encontrados na literatura, onde o anel benzeno dos tolanos são trocados por anel naftaleno.¹⁹

Em 1993, Gray e colaboradores²⁰ relataram a síntese e o comportamento mesomórfico de uma série de cristais líquidos tolanos, alguns com diferentes anéis aromáticos, tais como benzeno e naftaleno, como mostra a Figura 17. Esse artigo é de extrema importância devido ao trabalho de comparação entre muitos compostos para o estudo das propriedades líquido-cristalinas. Por exemplo, um composto difenilacetilênico que apresentava apenas a mesofase nemática monotrópica, quando trocado por um naftilacetileno, o composto apresentava mesofase nemática enantiotrópica. Além disso, compostos possuindo naftiltolanos em seu núcleo rígido, apresentavam temperaturas de transição mais elevadas do que seu homólogo difenilacetileno. Isto ocorre devido à maior conjugação eletrônica e planaridade que o anel naftaleno apresenta.

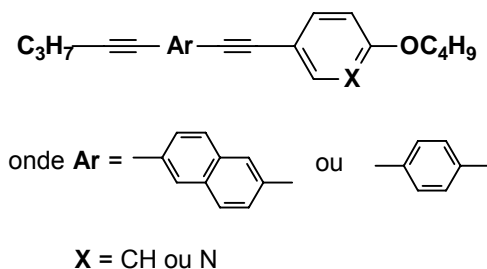


Figura 17. Estrutura líquido-cristalina de fenil ou naftiltolanos e heterotolanos fenila ou naftila.

O uso de heterociclos²¹ é largamente estudado devido às mudanças que o heteroátomo pode causar no comportamento mesomórfico do cristal líquido. Eles são de especial interesse por causa das grandes possibilidades de variações de direção e magnitude de seus momentos de dipolo permanente. A consequência disso é a variação do sentido e magnitude de sua anisotropia magnética, bem como mudanças na polaridade, polarizabilidade e muitas vezes de geometria da molécula. Isto influencia grandemente no tipo de mesofase, nas temperaturas de transição e em outras propriedades físicas do mesógeno.

Em muitos casos, cristais líquidos formados por heterociclos são derivados de 2,5-piridinas dissustituídas,^{21a,b,c,e} oferecendo ótimas propriedades para materiais usados em TN-LCDs e STN-LCDs.

Tendo em vista os ótimos resultados alcançados pelo uso de heterociclos e de tolanos na unidade rígida de um cristal líquido, surgiram idéias de juntar estas duas estruturas numa só, dando origem a materiais heterotolanos piridínicos.²² O mesmo artigo citado acima, fez uso do estudo da comparação de heterotolanos piridila, naftila e fenila, como é mostrado na Figura 17. De acordo com o relatado pelo grupo de Gray,²⁰ a substituição de um anel benzeno por um anel piridina, para os compostos naftiltolanos, as temperaturas de transição são aumentadas, e no caso dos compostos feniltolanos, as temperaturas de transição são diminuídas, ou seja, as variações que um átomo de nitrogênio pode causar, dependem do meio em que ele é inserido e de que tipo de estrutura molecular ele compreende.

2.2. Acoplamento de Sonogashira

Durante as duas últimas décadas, enormes avanços têm sido feitos na área de acoplamentos cruzados para a síntese orgânica. Compostos acetilenos conjugados são intermediários especialmente valiosos para a síntese de produtos naturais, farmacêuticos e materiais orgânicos, cuja arquitetura molecular é feita em nanoescala. Estes compostos são freqüentemente sintetizados pelo uso de reações de acoplamentos cruzados de carbonos *sp*.

A história do acoplamento de alcinos tem início na Universidade de Bonn em 1869 com as observações de Carl Glaser.^{23a} Quando ele realizou a reação de dois equivalentes de fenilacetileno com dois equivalentes de cloreto de cobre(I) em solução de NaOH e etanol exposto ao ar, a reação sofreu uma suave dimerização oxidativa para fornecer o produto difenilacetileno, Figura 18.

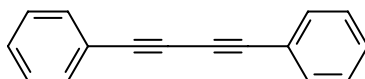


Figura 18. Difenilacetileno, primeiro acoplamento acetilênico observado por Glaser.

Anos depois, o acoplamento de Glaser foi estendido para vários compostos orgânicos possuindo um grupo etinil terminal. Uma grande contribuição para a ampliação desta área foi dada por Baeyer,^{23b} que em 1882 utilizou uma síntese similar para produzir o composto de índigo através de um difenilacetileno, como é mostrado na Figura 19.

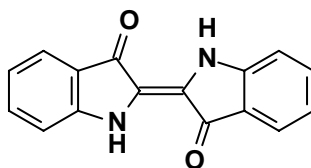
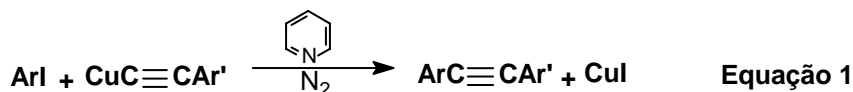


Figura 19. Índigo sintetizado por Baeyer a partir de um difenilacetileno.

Estruturas poliinos conjugados têm recebido muita atenção desde que eles foram encontrados em muitos produtos naturais. Entre um grande número de métodos sintéticos desenvolvidos para a obtenção de diinos conjugados, o acoplamento desenvolvido por Hay é reconhecido como sendo um meio muito prático, pois utiliza alcinos terminais para ocasionar uma dimerização oxidativa. Nesta reação, a geração de uma espécie alquilcobre através de uma transmetalção, utilizando um grupo alquinila e cobre, é considerada a etapa chave do mecanismo. Subseqüentemente, dimerização oxidativa fornece o correspondente 1,3-butadiinos.^{24b}

Em 1963, Stephens e Castro²⁵ relataram observações interessantes a respeito do uso de acetiletos de cobre em reações de formação de ligação $Csp-Csp^2$. Eles divulgaram que diarilacetilenos podiam ser produzidos em bons rendimentos sob tratamento de iodetos de arila com acetilenos de cobre(I) sob refluxo de piridina. Logo após esta descoberta, mostrou-se que iodoalcanos também são adequados para este tipo de transformação.

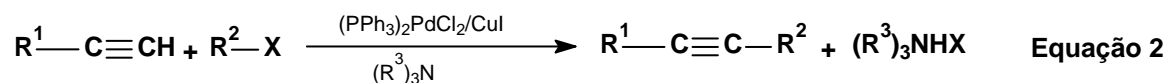
O primeiro trabalho publicado por Stephens e Castro²⁵ mostrou uma série de tolanos obtidos em bons rendimentos na reação entre iodetos de arila e acetiletos de cobre sob refluxo de piridina. A reação, de acordo com a Equação 1, foi realizada em atmosfera inerte para prevenir o homoacoplamento, o qual forneceria o diino simétrico. Além disso, a reação ocorre apenas em condições muito drásticas, como altas temperaturas e longo tempo de duração para levar a formação do produto desejado.



Devido às condições de reação do acoplamento de Stephen-Castro, esta reação foi pouco utilizada durante algumas décadas, pois poucas moléculas resistiam às condições drásticas necessárias para que houvesse a formação da ligação carbono – carbono.²⁶ Mesmo assim, esta reação foi importante do ponto de vista histórico, como ponto de partida para este tipo de sistema, no entanto, ao longo do tempo outros métodos foram desenvolvidos.

Em 1980, dezessete anos após o artigo pioneiro de Stephens e Castro, Sonogashira e colaboradores²⁷ demonstraram que alcinos terminais reagem em condições mais brandas com bromoalcenos, iodoarenos e bromopiridinas na presença de catalisador de cloreto *bis*[trifenilfosfina] de paládio(II) e iodeto de cobre(I) em dietilamina. Este processo contribuiu grandemente nas reações de acoplamento cruzado carbono $C_{sp}-C_{sp}^2$ e foi executado muito bem em uma variedade de compostos em síntese orgânica.²⁸ Considerando que as condições de reação são mais brandas e tempos de reações menores para a formação da nova ligação, essa metodologia foi amplamente difundida.

No estudo, Sonogashira e colaboradores, publicaram que átomos de hidrogênio acetilênicos podem ser facilmente substituídos por haletos orgânicos como alcenila, arila, acila e haletos de aminocarboxinila na presença de iodeto de cobre(I) e catalisador de cloreto *bis*[trifenilfosfina] de paládio(II) tendo uma amina como solvente e base. Essa metodologia faz uso de paládio como catalisador e cobre como co-catalisador. A Equação 2 descreve esquematicamente a metodologia de síntese de sistemas acetilênicos via reação de Sonogashira.



Encontra-se na literatura, um grande número de sugestões do ciclo catalítico para esta reação, porém, o sugerido pelo próprio Sonogashira²⁹ está mostrado na Figura 20. O esquema catalítico é dividido em três ciclos, um ciclo principal, ciclo 1, e dois adjacentes, ciclos 2 e 3.

A reação tem início com a redução do precursor catalítico de paládio (II) para paládio (0), passando pelo primeiro ciclo. No ciclo 2, a trietilamina, extraí o hidrogênio do alcino terminal, assistida pelo sal de cobre formando o intermediário alcinocuprato através da adição de iodeto de cobre(I). Esse intermediário cuprato é mais reativo do que o alcino terminal similar, assim, através de uma troca de ligantes, há a formação de um organometálico intermediário de paládio. Então, através de uma eliminação redutiva de um diino, o homoacoplamento, o

catalisador de paládio (0) é finalmente formado. Dando início ao ciclo catalítico principal.

Com a formação do catalisador de paládio (0), o mesmo sofre uma adição oxidativa de um haleto de arila, para formar novamente um intermediário organometálico de paládio (II), passando pelo ciclo adjacente 3. Nesta etapa, o ciclo 3 é similar ao que acontece no ciclo 2. Há a formação de um intermediário cuprato que é mais reativo do que o alcino terminal. O intermediário de paládio sofre uma transmetalção entre o cuprato e o haleto, formando iodeto de cobre, que volta ao ciclo catalítico, e um intermediário organometálico de paládio com um ligante de ligação tripla, e outro ligante arila.

Finalmente, a última etapa é a segunda eliminação redutiva, formando então o complexo catalítico de paládio (0), que volta ao início do ciclo principal, e o produto desejado, o composto arilacetilênico.

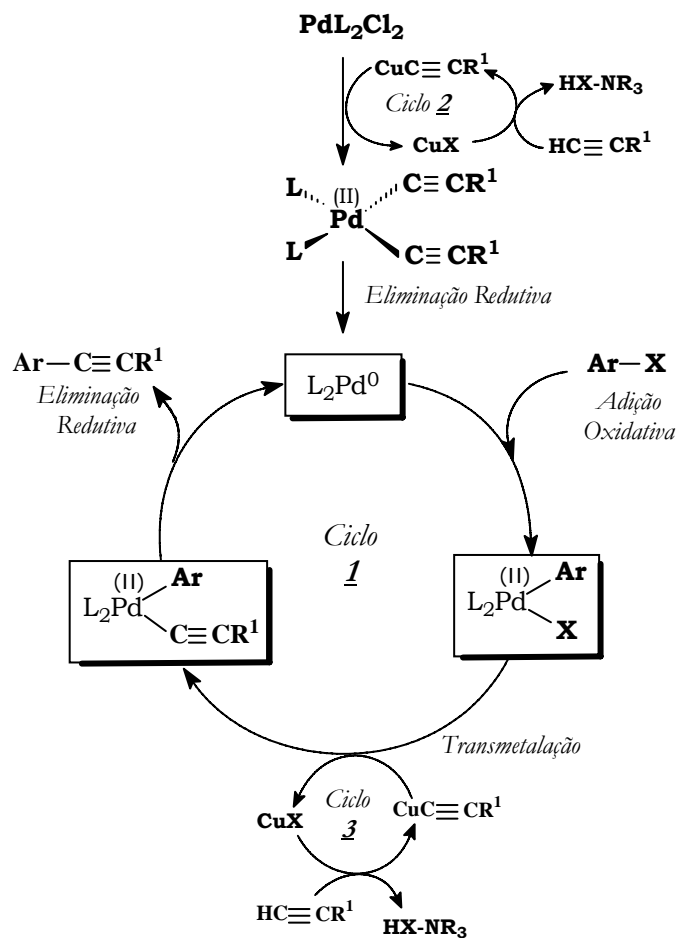


Figura 20. Ciclo catalítico proposto para a reação do Acoplamento de Sonogashira.²⁸

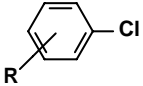
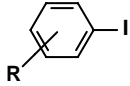
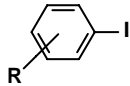
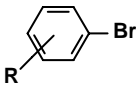
A reação de Sonogashira é amplamente utilizada na área de síntese orgânica para a formação de muitos sistemas orgânicos, tais como, a construção de fenantrolinas, de intermediários utilizadas na construção de nanotubos e nanocompostos,³⁰ para a construção de intermediários acetilênicos importantes para a síntese de produtos naturais,³¹ para a ciclização de produtos,³² para a formação de polímeros e oligômeros,³³ bem como para a síntese de cristais líquidos contendo ligação tripla em sua estrutura molecular.³⁴

Na literatura são encontrados inúmeros artigos relacionados com o tema, os quais ampliam a utilidade desta reação para construção de máquinas moleculares.³⁵

Porém, como qualquer outra reação, a metodologia de Sonogashira tem desvantagens. Como a possibilidade da amina reagir com um substrato carbonilado e formar o produto de Michael através de uma reação de adição. Dependendo da amina utilizada, a temperatura da reação pode ser relativamente alta. Como sub-produto da reação, há a formação do diino, através do homoacoplamento, e algumas vezes, observa-se apenas a formação desse sub-produto. E por último, o acoplamento funciona muito bem entre alcinos conjugados a grupos doadores de elétrons e haletos de arilas com grupos retiradores de elétrons, caso contrário, a reação simplesmente não acontece. Como por exemplo na reação de acoplamento entre acetilenos com a ligação tripla vizinha a um grupo carboxilato e haletos de arila. Neste caso, a reação não acontece, possivelmente devido à forte conjugação entre a ligação tripla e a carbonila vizinha, impedindo a desprotonação do hidrogênio acetilênico.

Para minimizar esses problemas, muitos grupos de pesquisas publicaram inúmeros artigos com pequenas ou grandes modificações³⁶ para o Acoplamento de Sonogashira - como é mostrado na Tabela 2. Algumas vezes, apenas a troca do catalisador de paládio(II) para paládio(0), como Pd(PPh₃)₄ ou outros complexos de paládio,^{37,38} já reduzem grandemente a formação do diino. Bem como condições utilizando outros co-catalisadores de cobre ou reações livres de cobre e amina.³⁹

Tabela 2. Condições modificadas do Acoplamento de Sonogashira.

| <i>Catalisador</i> | <i>Quant. Pd</i> | <i>Ligante</i> | <i>Base</i> | <i>Haleto</i> | <i>Rend.</i> |
|---------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--------------|
| Na_2PdCl_4 | 2 mol % | $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ | Na_2CO_3 |  | 50 - 90 |
| $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ | 0,3 mol % | - | DIPEA |  | 80 - 95 |
| $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ | 2 mol % | - | Bu_4NOAc |  | 68 - 97 |
| $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ | 10 mol % | - | $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ |  | 20 - 92 |

Outras referências citam a troca da amina para outra base,⁴⁰ como por exemplo Na_2CO_3 ou K_2CO_3 , para minimizar a formação de um sub-produto através da adição nucleofílica da amina. Ou ainda, utilizam meio aquoso com bases inorgânicas⁴¹ ou um meio de amônia aquosa.⁴²

2.3. *Protocolo de Buchwald*

A formação de ligação carbono-hidrogênio e carbono-carbono através de um processo catalítico envolvendo uma etapa de eliminação redutiva é bem comum nos dias de hoje. Porém, a formação de uma ligação carbono-heteroátomo é menos conhecida.

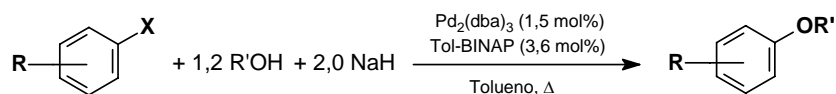
A formação de ligação carbono-heteroátomo com o átomo de carbono inserido num anel aromático é mais difícil ainda. Esse tipo de reação é extremamente importante para a síntese de produtos naturais com propriedades farmacológicas.

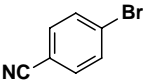
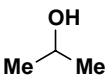
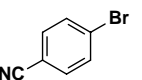
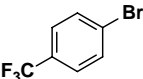
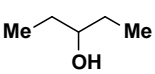
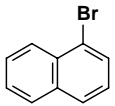

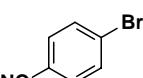
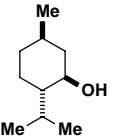
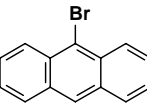
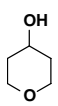
O avanço na área de síntese de arilaminas, ariléteres e derivados tioéteres é devida ao trabalho experimental desenvolvido por dois grupos de pesquisadores, que em paralelo, desenvolveram metodologias sintéticas dirigidas para a formação dessas ligações, C-O, C-N e C-S, através de reações catalisadas por paládio. Hartwig⁴³ e Buchwald⁴⁴ são os pioneiros nas metodologias que visam substituir os métodos clássicos da literatura. Nessas condições, o mecanismo passa por um ciclo catalítico, onde a principal etapa é a eliminação redutiva do composto desejado. Porém, a efetividade dessa reação depende do substrato do reagente de partida usado, limitando muito a abrangência dessa reação.

Mesmo assim, essa metodologia foi bastante estudada nos últimos anos, principalmente pelo grupo de Buchwald. Várias modificações e melhoramentos foram publicados, todos tendo em vista a formação da ligação aromática carbono-heteroátomo, geralmente nitrogênio e oxigênio, produzindo ariléteres, arilaminas ou seus respectivos heterocírclos. Entretanto, a limitação de abrangência da reação continuava sendo um problema não resolvido.

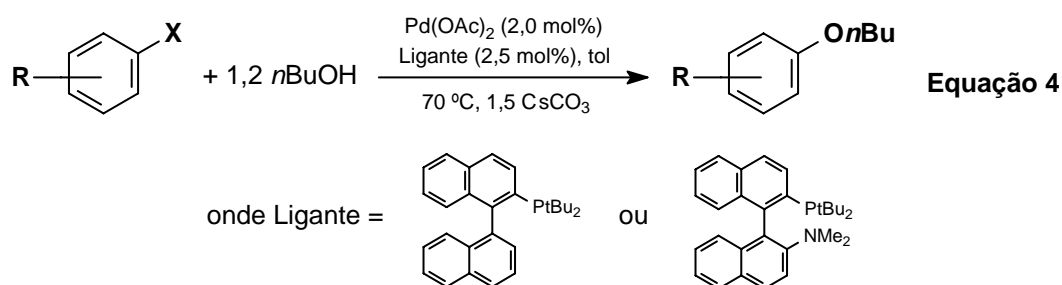
Em 1997, Buchwald e colaboradores^{44b} publicaram um estudo utilizando diversos brometos de arila e diversos álcoois pela metodologia mediada por paládio, como é mostrado na Equação 3 e na Tabela 3 abaixo.

Contudo, a aplicação desta metodologia em bons rendimentos para fornecer o produto do acoplamento, excetuando-se os brometos de arilas ricos em elétrons ou neutros e para álcoois terciários ou cicloalcanols.

Tabela 3. Síntese de aril éteres via catálise de paládio.^{44b}

| <i>Haletos de Arila</i> | <i>Álcool</i> | <i>Temp(°C)</i> | <i>Rend</i> | <i>Haletos de Arila</i> | <i>Álcool</i> | <i>Temp(°C)</i> | <i>Rend</i> |
|---|---|-----------------|-------------|---|---|-----------------|-------------|
|  |  | 50 | 80 |  | MeOH | 70 | 81 |
|  |  | 70 | 50 |  |  | 70 | 65 |
|  |  | 70 | 77 |  |  | 100 | 84 |

Em 2001, Buchwald e colaboradores^{44g} relataram novamente a síntese de aril éteres catalisada por paládio, porém utilizando uma base mais suave, o carbonato de céσιο, conforme a Equação 4.



Esta metodologia possibilitou utilizar substratos brometos ou cloretos de arila com substituições em orto, meta e para na reação de acoplamento para a formação do produto desejado. Além dessa vantagem, foi possível utilizar álcoois primários, que não era conveniente nas metodologias anteriores.

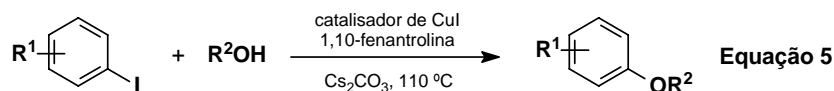
Contudo, essa não era a única metodologia existente catalisado por metal para esse tipo de reação. Em 1901, Ullmann^{45a} foi o primeiro a reportar a substituição nucleofílica de haloetos de arila catalisadas por cobre, e durante muito tempo, foi o método mais utilizado na síntese de éteres aromáticos. Entretanto, essa reação possuía várias limitações, pois era necessário utilizar condições drásticas, como temperaturas elevadas de reação (125-220°C) dependendo do solvente polar utilizado, como por exemplo fenol, piridina e DMF. Necessitava de grande quantidade do sal de cobre, bases fortes e o fato de que haletos de arila desativados geralmente reagem em baixos rendimentos.

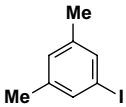
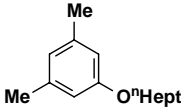
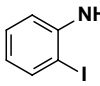
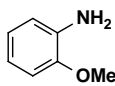
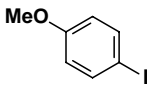
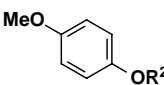

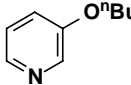
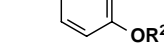
Considerando a importância da síntese de aminas e éteres aromáticos, Buchwald e colaboradores^{45b-e} começaram a desenvolver metodologias de síntese de éteres, aminas e tioéteres utilizando-se sais de cobre (I) como catalisador.

Primeiramente reportado pelo grupo, foi a formação de uma série de diaril éteres^{45b} utilizando iodetos ou brometos de arila e álcoois aromáticos. Os produtos obtidos em bons rendimentos da reação de substituição nucleofílica aromática, fazia uso de um complexo de cobre, $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhH}$, ligante, carbonato de céσιο como base e solvente. Nesta mesma linha, em 1999,^{45c} eles publicaram um trabalho cujo objetivo era a síntese de *N*-aril imidazóis a partir da *N*-arilação de imidazóis. Fazendo uso do mesmo complexo de cobre já descrito, a mesma base, solvente e a introdução da fenantrolina como ligante, e um aditivo, eles obtiveram reações com formação do produto desejado em excelentes rendimentos.

Os resultados obtidos nas reações de arilação com aminas, permitiram que Buchwald estendesse a metodologia para a formação de éteres e tioéteres aromáticos. Mas, foi em 2002 que Buchwald e colaboradores⁴⁶ desenvolveram completamente a metodologia de síntese de uma variedade de diferentes éteres aromáticos. O método geral utiliza iodeto de cobre (I) como catalisador, 1,10-fenantrolina como ligante, carbonato de céσιο como base e tolueno como solvente.

Os produtos foram obtidos de razoáveis a bons rendimentos sem a necessidade de se utilizar atmosfera inerte, como é mostrado na Equação 5 e na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Síntese de éteres arílicos catalisados por cobre.⁴⁶

| <i>Iodetos de Arila</i> | <i>R²OH</i> | <i>Produto</i> | <i>Rend</i> | <i>Iodetos de Arila</i> | <i>R²OH</i> | <i>Produto</i> | <i>Rend</i> |
|---|------------------------|---|-------------|---|------------------------|---|-------------|
|  | <i>n</i> HeptOH |  | 81 |  | MeOH |  | 53 |
|  | MeOH |  | 88 |  | <i>n</i> BuOH |  | 87 |
| | BnOH |  | 93 | | | | |

Esta metodologia tem a grande vantagem de ser possível obter o produto desejado com bons rendimentos utilizando-se álcoois primários, secundários e alifáticos. A metodologia é também adequada para álcoois quirais (*sec*-feniletil álcool), com a formação do produto com a estereoquímica preservada (89% de rendimento químico e 98% de excesso enantiomérico).

Outra vantagem dessa reação é a possibilidade de uso de haletos de arilas funcionalizados, como por exemplo, NH₂ e OH livres, sem a necessidade de proteção prévia. Comparado-se as reações catalisadas por Pd com a metodologia utilizando complexo de cobre a última mostrou-se mais eficiente.

Mas o que chamou nossa atenção, foi o fato de ser possível a formação de C-O utilizando um haleto piridínico e um álcool primário como reagentes de partidas. Assim, a última entrada na Tabela 3 é um resultado importante, pois permite a síntese de éteres heteroaromáticos.

A piridina dissustituída é um importante intermediário para a síntese de muitas moléculas orgânicas, tais como para produtos naturais, drogas farmacêuticas, bem como para cristais líquidos, como já descrito anteriormente.

De especial interesse é o uso da 2,5-dibromopiridina na reação de Buchwald, como reagente de partida para a síntese de materiais avançados na área tecnológica. Quanto ao aspecto regioselectivo da reação, existem trabalhos na literatura descritos para outras reações do reagente que asseguram que a substituição ocorre única e exclusivamente no carbono 2 do anel da piridina.⁴⁷

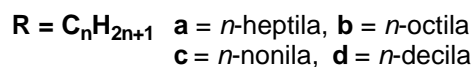
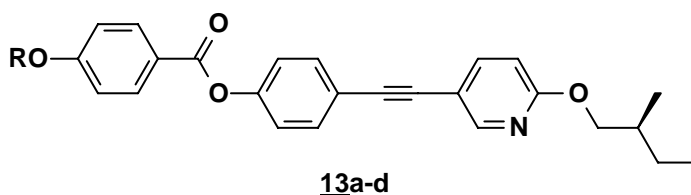
3. OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho estão relacionados com o desenho e síntese de cristais líquidos quirais heterotolanos derivados da 2,5-dibromopiridina.

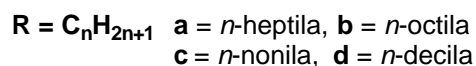
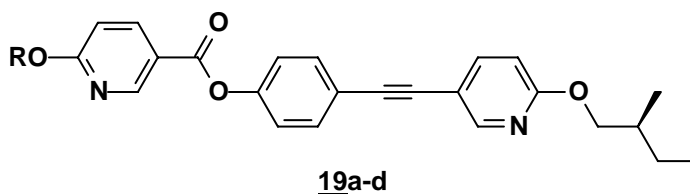
Caracterização estrutural e térmica dos compostos frente à influência dos sistemas aromáticos e do número de carbonos nas unidades terminais lineares das moléculas alvo.

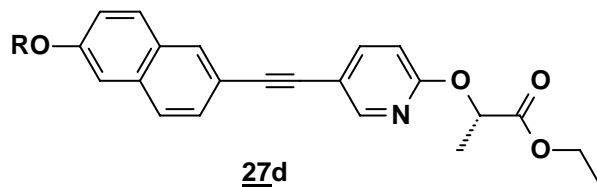
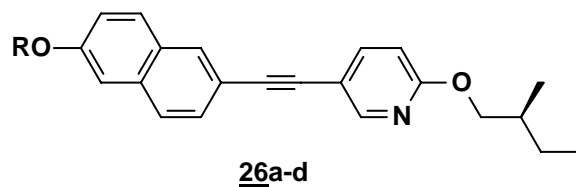
As séries descritas a seguir, serão sintetizadas.

3.1 Síntese e Caracterização da Série Homóloga **13a-d**.

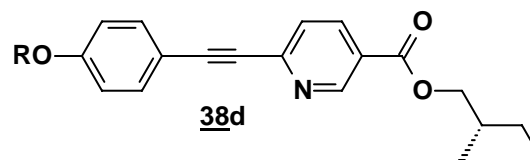
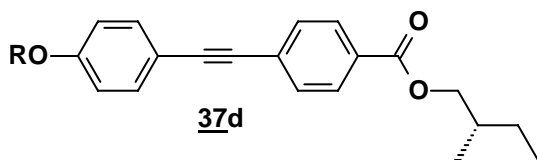
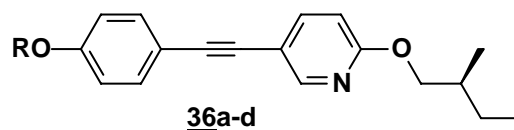


3.2 Síntese e Caracterização da Série Homóloga **19a-d**.



3.3 Síntese e Caracterização de Série Homóloga **26a-d** e do composto **27d**.

$R = C_nH_{2n+1}$ **a** = *n*-heptila, **b** = *n*-octila
 c = *n*-nonila, **d** = *n*-decila

3.4 Síntese e Caracterização da Série Homóloga **36a-d** e dos compostos **37d/38d**.

$R = C_nH_{2n+1}$ **a** = *n*-heptila, **b** = *n*-octila
 c = *n*-nonila, **d** = *n*-decila

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão divididos em capítulos, sendo que em cada capítulo apresentamos uma segunda subdivisão para uma melhor compreensão dos dados obtidos:

4.1 Síntese da Série Homóloga **13a-d**

4.1.1 Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos **6a-d**

4.1.2 Síntese do Intermediário Alcino Terminal **12**

4.1.3 Síntese dos Compostos Finais **13a-d**

4.2 Síntese da Série Homóloga **19a-d**

4.2.1 Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos **18a-d**

4.2.1 Síntese do Intermediário Alcino Terminal **12**

4.2.3 Síntese dos Compostos Finais **19a-d**

4.3 Síntese da Série Homóloga **26a-d**

4.3.1 Síntese dos Intermediários Alcino Terminal **23a-d**

4.3.2 Síntese dos Intermediários Bromados **9** e **25**

4.3.3 Síntese dos Compostos Finais **26a-d** e **27d**

4.4 Síntese da Série Homóloga **36a-d**

4.4.1 Síntese dos Intermediários Alcino Terminal **31a-d**

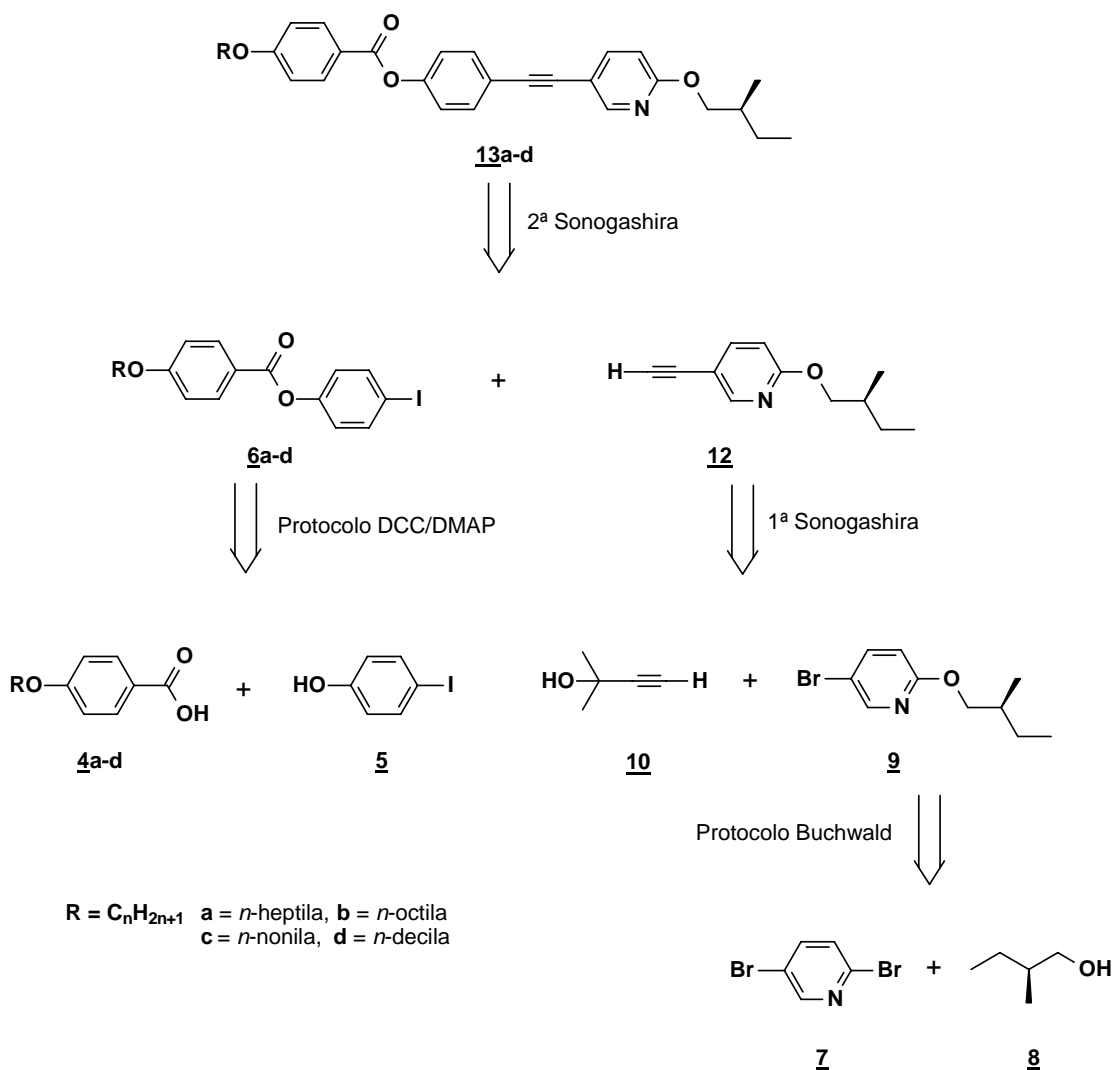
4.4.2 Síntese dos Intermediários Bromados **9**, **33** e **35**

4.4.3 Síntese dos Compostos Finais **36a-d**, **37d** e **38d**

4.5 Comparação das Propriedades Mesomórficas das Séries Sintetizadas

4.1. Síntese da Série Homóloga 13a-d

Os compostos finais da série homóloga piridiltolano **13a-d** foram sintetizados conforme uma rota sintética convergente em várias etapas. O esquema retrosintético mostra que os compostos alvos foram obtidos a partir da etapa principal da metodologia, um acoplamento de Sonogashira entre os intermediário **6a-d** e **12**. Os intermediários iodetos aromáticos **6a-d** foram obtidos através da esterificação entre o ácido **4a-d** e iodofenol **5**. O intermediário alcino terminal **12** foi obtido do reagente comercial 2,5-dibromopiridina (**7**) através da seqüência de reação Buchwald e Sonogashira.

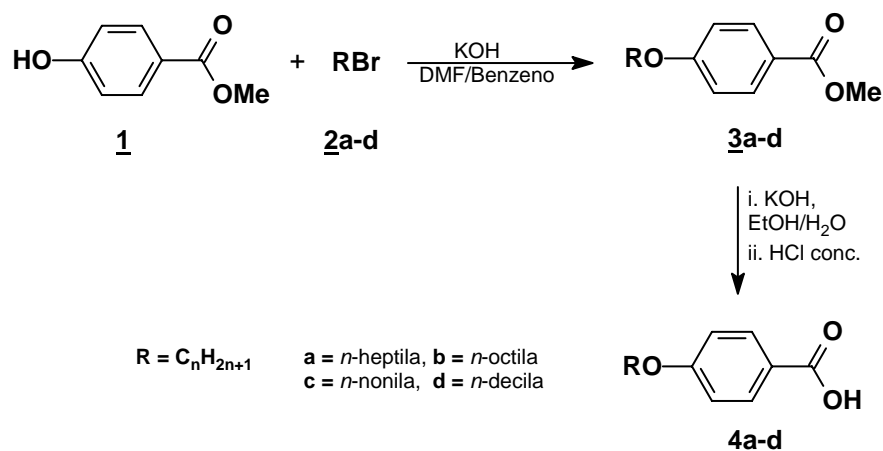


Esquema I. Análise retrosintética da série homóloga **13a-d**

4.1.1 Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 6a-d

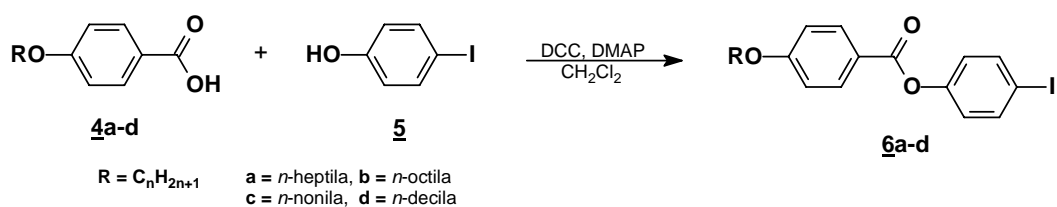
Para obter-se os intermediários iodetos **6a-d**, conforme descrito anteriormente em artigo publicado por nosso grupo de pesquisa, partiu-se do reagente comercial, o 4-hidroxibenzoato de metila (**1**). Foram realizadas reações de alquilação entre o 4-hidroxibenzoato de metila e os agentes alquilantes brometos de alquila (**2a-d**) com quatro diferentes números de carbonos, 7, 8, 9 e 10. Utilizou-se também KOH como base e DMF/benzeno como solventes. As reações ficaram sob refluxo por 6 horas, formando um sólido branco como produto inorgânico. Este sólido foi filtrado e descartado, o líquido restante, concentrado. Os resíduos depois de tratados e evaporados, forneceram os produtos alquilados **3a-d** sólidos com rendimentos de 65-80%, e utilizados na próxima etapa sem purificação prévia.

A seguir, realizaram-se reações de saponificação utilizando-se novamente KOH como base, água e etanol. A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 5 horas. Depois desse tempo, a mistura reacionária foi resfriada, vertida em um béquer com gelo e água e acidificada com ácido clorídrico concentrado até que houvesse formação de um sólido. Este sólido foi filtrado e recristalizado em etanol. Os ácidos 4-*n*-alquiloxibenzoicos **4a-d** foram obtidos com 70-80% de rendimento, como mostra o Esquema II.



Esquema II. Síntese dos ácidos 4-*n*-alquiloxibenzoicos **4a-d**.

A próxima etapa de síntese foram as reações de esterificação⁴⁸ entre os compostos ácidos **4a-d** e *p*-iodofenol (**5**), mostrada no Esquema III. Utilizou-se DCC como agente desidratante e DMAP como catalisador em diclorometano. A diciclohexilcarbodiimida promove a formação de amidas pela reação com o grupo carboxila de um ácido, ativando-o para a substituição nucleofílica. A reação ficou sob agitação por uma noite a temperatura ambiente e o sólido formado foi descartado. O líquido restante foi evaporado e o sólido obtido foi recristalizado em etanol. Os produtos iodetos aromáticos **6a-d** foram obtidos com rendimentos entre 70 e 95%.



Esquema III. Síntese dos iodetos aromáticos **6a-d**.

A Figura 21 mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **6d**. Podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios do composto. Na região de 1 a 2 ppm aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios do CH₂O, e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

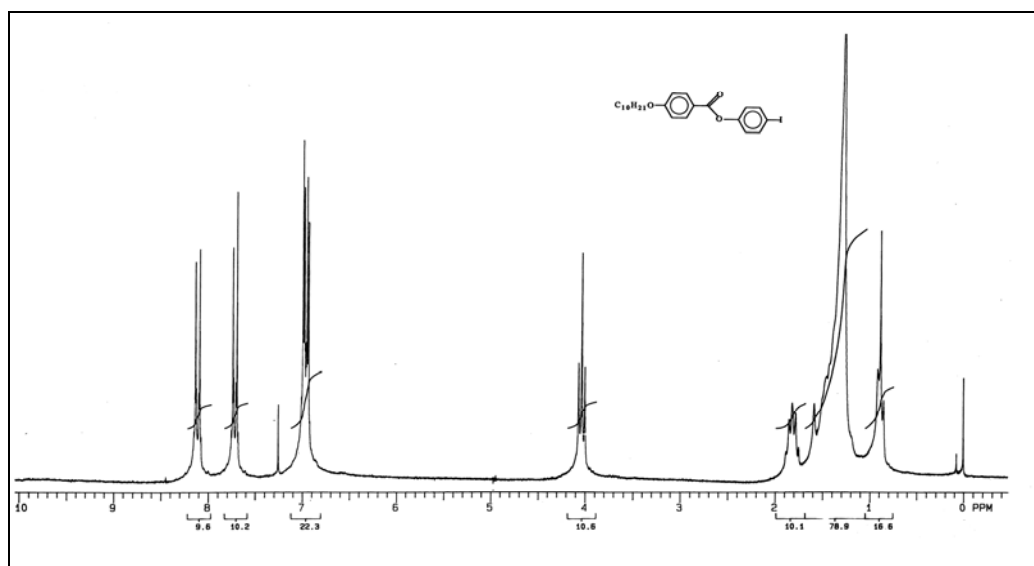
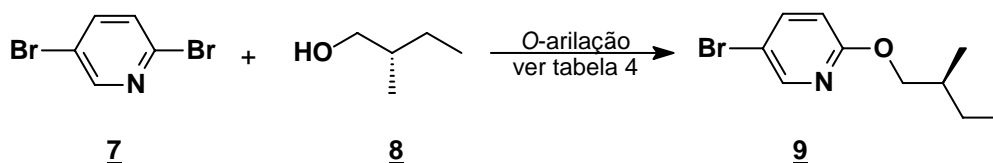


Figura 21. Espectro de RMN ¹H de 200 MHz em CDCl₃ do intermediário **6d**.

4.1.2 Síntese do Intermediário Alcino Terminal 12

Com o intermediário iodeto em mãos, iniciou-se a síntese do alcino terminal **12**. O Esquema IV mostra a primeira etapa de síntese, que consiste na arilação da 2,5-dibromopiridina (**7**) e do álcool (S)-(-)-2-metil-1-butanol (**8**), dois reagentes comerciais. Como ponto de partida, iniciou-se o trabalho utilizando a metodologia descrita na referência 49, entretanto, encontrou-se o primeiro obstáculo da síntese do composto alvo. Foi necessário fazer um estudo de qual seria a melhor metodologia de reação para obter-se o produto com rendimentos razoáveis como é mostrado na Tabela 5, considerando o custo e o aspecto regioseletivo da reação.



Esquema IV. Representação esquemática da síntese do composto **9**.

Nas duas primeiras tentativas, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática, usando-se DMSO como solvente e carbonato de potássio⁴⁹ ou hidreto de sódio como base, entradas 1 e 2, respectivamente, a reação de arilação produziu o produto desejado com rendimentos inferiores a 50%.

Tabela 5. Condições de reações para a O-arilação

| Entrada | Condições de Reações | Rend. |
|----------------|--|--------|
| 1 | DMSO, K ₂ CO ₃ | < 50 % |
| 2 | NaH, DMSO | < 50 % |
| 3 ^a | NaH, DMF | 70 % |
| 4 ^b | CuI, Cs ₂ CO ₃ , Fenantrolina, tolueno | 60-70% |

^a Condições experimentais que não são reprodutíveis na escala de 10 mmol do reagente **7**.

^b Condição experimental que foi reprodutível na escala de 20 mmol do reagente **7**.

Porém, quando foi utilizado novamente o NaH e trocado o solvente por DMF, entrada 3, obtivemos o produto com 70% de rendimento. Porém, quando foi aumentada a escala de reação, para produzir em uma escala de 10 mmol, a condição 3 não foi reprodutível. Apenas para escalas menores, de 1 mmol. Talvez

a instabilidade do meio esteja associada a drásticas condições envolvendo alta temperatura e meio fortemente básico.

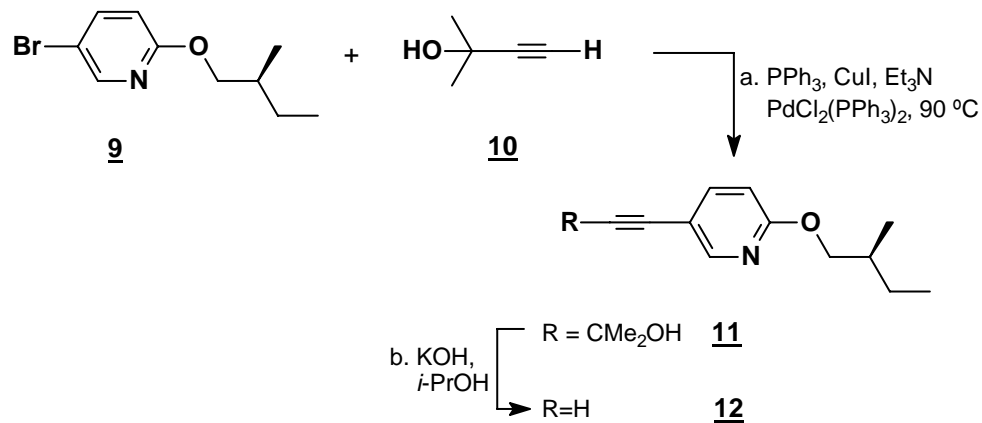
Buscou-se na literatura uma reação com condições menos drásticas, como a reação descrita por Buchwald e colaboradores,⁴⁶ entrada 4. A metodologia de arilação ocorre na presença de carbonato de cézio como uma base mais suave, bem como 1,10-fenantrolina como um ligante nitrogenado bidentado e um catalisador de iodeto de cobre.

Nessas condições, o produto quiral alquilado **9** foi obtido com 60% de rendimento. Também repetimos essa reação várias vezes, utilizando o mesmo protocolo, com diferentes quantidades molares do brometo **7**, sempre preocupados com o rendimento e a regioquímica da reação. Foi concluído que essa metodologia funciona mesmo em escalas maiores de 20 mmol de **7** e que a O-arilação ocorre regioespecificamente na posição 2, como é descrito na literatura.⁴⁷

A regioseletividade da O-arilação catalisada por cobre, está de acordo com os resultados alcançados em trabalhos previamente publicados para a síntese de 2-alkil-5-bromopiridinas⁴⁷ e carboalquilações da 2,5-dibromopiridina.⁵⁰ Além disso, este método pode ser de grande importância para a síntese de cristais líquidos derivados do produto **9**.

Este método é excepcional porque oferece acesso a uma variedade de produtos antes impossíveis de serem sintetizados, pois as metodologias existentes faziam uso de condições muito drásticas. Na literatura, foram encontrados alguns trabalhos no qual utilizavam esta metodologia para a síntese de muitos intermediários orgânicos, como a formação de produtos naturais, compostos com propriedades farmacológicas e muito outros exemplos. Porém, nenhum artigo foi encontrado onde o Protocolo de Buchwald era utilizado para a síntese de cristais líquidos, ou seja, este é o primeiro trabalho onde esta reação é usada para este fim.

Após realizado a síntese do bromoalquilado **9**, começou-se a construção do próximo intermediário **12**, através da reação de acoplamento cruzado catalisado por paládio e cobre, de acordo como o Esquema V.



Esquema V. Síntese do alcino terminal **12**.

A síntese de acetilenos através de acoplamentos, geralmente ocorre usando-se acetilenos previamente protegidos que sejam fáceis de manusear, seguido de liberação do grupo protetor. Provavelmente o mais freqüente monoprotetor usado na escala de laboratório experimentais, seja o trimetilsililacetileno. A remoção deste grupo protetor geralmente requer a presença de um íon fluoreto ou uma base à temperatura ambiente, permitindo a preparação do acetileno terminal sob condições suaves.

Porém, a grande desvantagem do uso do trimetilsililacetileno, é seu elevado custo. Para contornar este problema, outra rota que oferece a preparação do mesmo composto é o uso do 2-metil-3-butin-2-ol (mebinol)^{10f-g,40f}, como fonte de acetilenos. Entretanto, é necessário condições relativamente mais drásticas para a eliminação da acetona, se comparadas com o similar silila. A utilização de bases mais fortes e de temperaturas mais elevadas, na presença de grupos funcionais menos tolerantes, freqüentemente leva á reações em sítios indesejáveis. Porém, uma das vantagens do uso é o seu preço relativamente barato.

O método clássico de desproteção usando hidróxido de potássio e tolueno sob aquecimento, como descrito na literatura,⁵² falhou. Sob essas condições, foram observadas a decomposição e a polimerização dos reagentes de partida.

A síntese do derivado acetilênico foi através da tradicional reação de Sonogashira²⁷ entre o bromado **9** e o reagente comercial 2-metil-3-butin-2-ol (**10**) (Mebinol), seguido de desproteção⁵¹ com KOH e isopropanol como solvente, forneceu o composto alcino terminal **12** puro, sem necessidade de purificação para a próxima etapa, com rendimento de 90% e rotação óptica de +13 (1, CH₂Cl₂).

As Figuras 22 e 23 mostram os espectros de RMN de hidrogênio e de carbono (APT) do composto **12**. Na Figura 22, podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 3 ppm, o singlete referente ao H da ligação tripla, em 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios do CH₂O, e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios do anel piridínico.

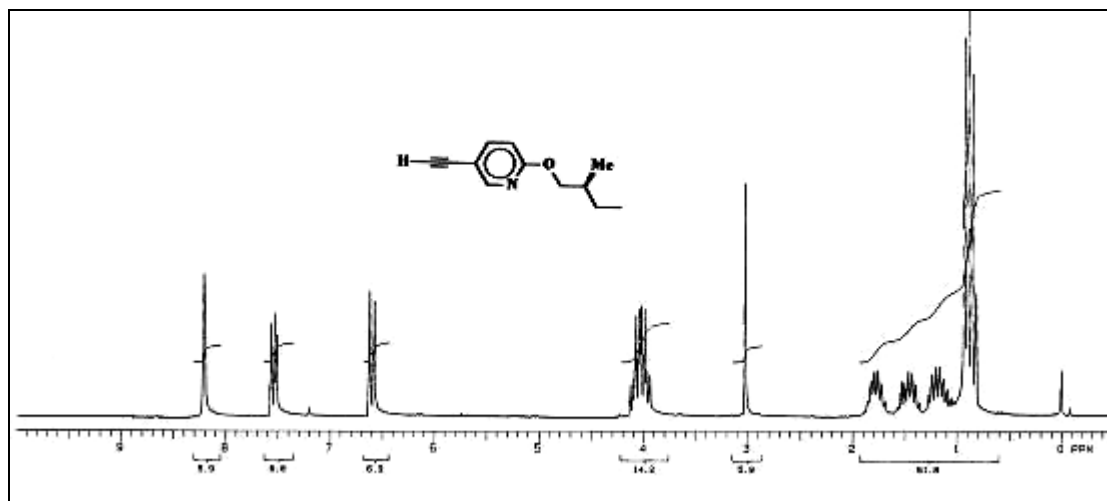


Figura 22. Espectro de RMN ¹H de 300 MHz em CDCl₃ do intermediário **12**.

Na Figura 23, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **12**, salientando os dois sinais na região de 78-82 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, confirmando a obtenção do composto alvo.

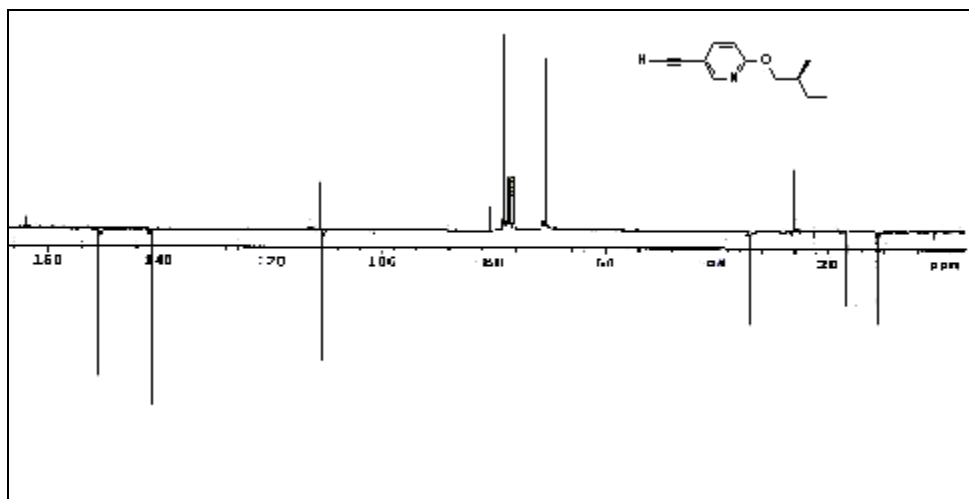
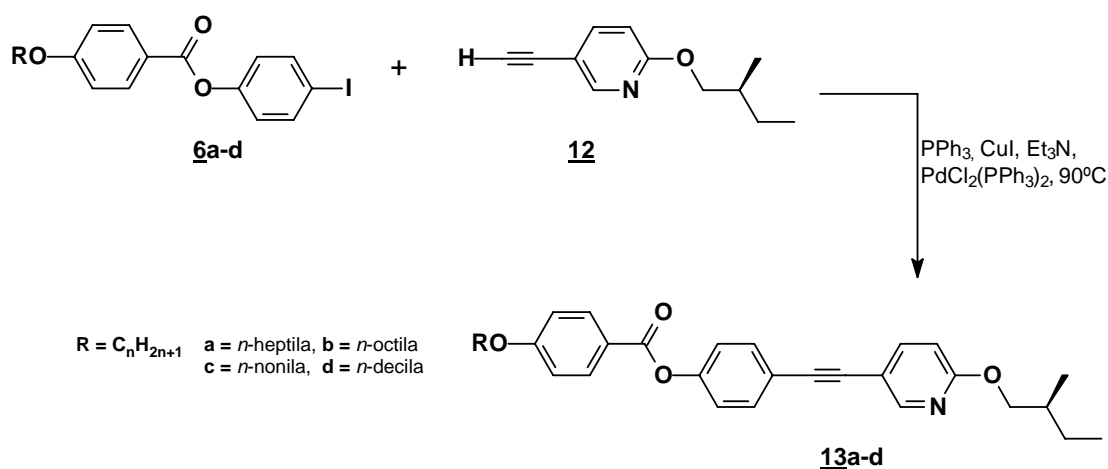


Figura 23. Espectro de RMN ¹³C (APT) de 75 MHz em CDCl₃ do intermediário **12**.

4.1.3 Síntese dos Compostos Finais 13a-d

Com a síntese dos intermediários iodetos **6a-d** e do alcino **12** finalizada, iniciou-se a realização da etapa chave da síntese convergente, conforme mostra o Esquema VI. A última etapa consiste na segunda reação de acoplamento cruzado de Sonogashira²⁷ entre esses intermediários. Utilizando-se iodeto de cobre(I), trifenilfosfina, catalisador de cloreto de *bis*(trifenilfosfina) de paládio (II) e trietilamina como base e solvente, a reação teve um rendimento na faixa de 40-60% de rendimento após duas purificações em coluna cromatográfica.



Esquema VI. Síntese da série homóloga **13a-d**.

Os compostos finais foram analisados por RMN de ¹H e de ¹³C (APT). As Figuras 24 e 25 mostram as análises de ¹H e ¹³C do composto **13d**. Na Figura 24, observamos os sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm aparecem os sinais referentes aos hidrogênios das cadeias alquílicas. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios metilenos vizinhos ao oxigênio, e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos três anéis aromáticos.

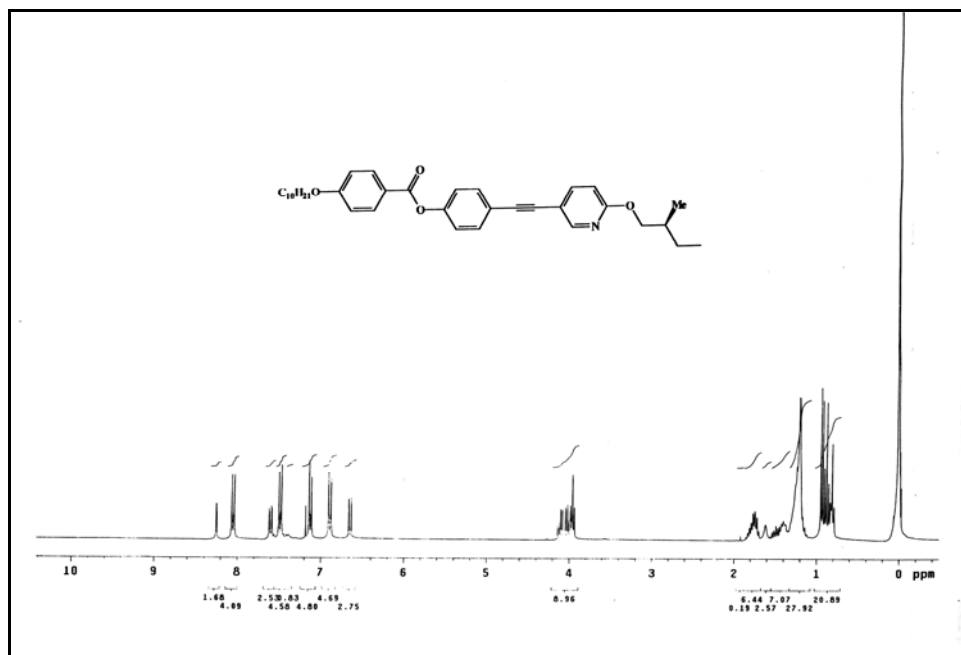


Figura 24. Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto final **13d**.

Na Figura 25, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **13d**. De 0 a 40 ppm, os carbonos referentes às cadeias alquílicas, na região de 70 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio, Salientando os dois sinais na região de 80-100 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 110 a 165 ppm, os carbonos referentes aos carbonos dos três anéis aromáticos e carbono carbonílico, confirmando a obtenção do composto alvo.

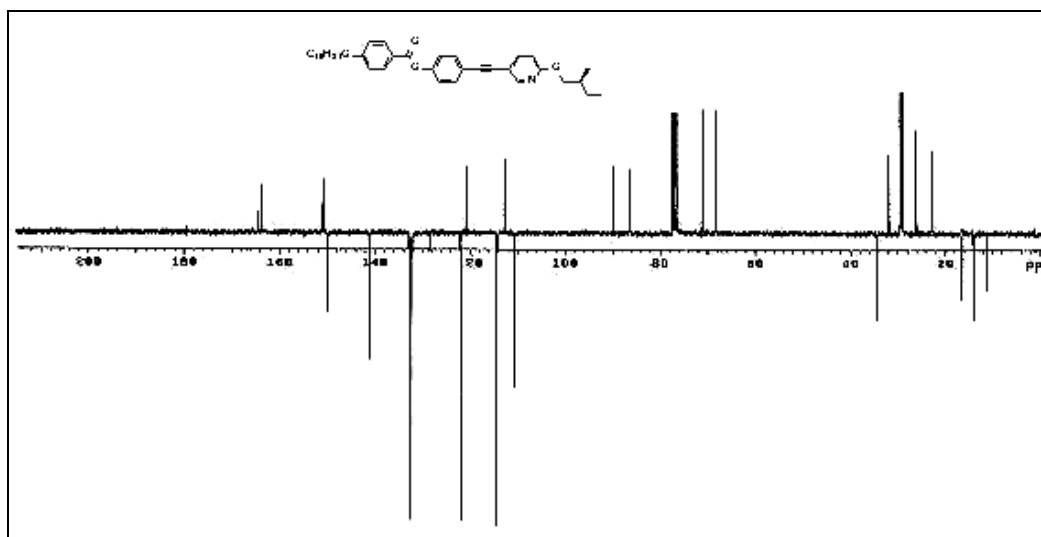


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (APT) de 75 MHz em CDCl_3 do composto final **13d**.

4.1.4 Análise do Comportamento Mesomórfico da Série 13a-d

Os compostos **13a-d** foram submetidos á análises térmicas, como a calorimetria de varredura diferencial (DSC) e microscopia óptica, depois de submetidos a mais uma purificação para a retirada de qualquer tipo de impurezas provenientes da síntese e da manipulação, como fios de papéis de filtros ou algodão e de poeira. Os produtos foram recristalizados em etanol ou filtrados em papel Millipore®. Também realizou-se análise de rotação óptica em todos os compostos quirais.

O comportamento térmico de todos os *N*-heterotolanos **13a-d** foram caracterizados por uma combinação de DSC e técnica de microscopia óptica térmica com luz polarizada. Os resultados estão reunidos na Tabela 6 e nos Gráficos 1 e 2. Os termogramas de DSC de **13a-d**, mostram que todas as amostras são estáveis termicamente e apresentam comportamento enantiotrópico. Temperaturas de transição de fase e valores de entalpia foram coletados na segunda corrida de aquecimento.

Tabela 6. Temperaturas de transições (°C) dos produtos heterotolanos **13a-d** e valores de entalpia (ΔH , Kcal mol⁻¹).

| Entrada | R | K | S _A [*] | N [*] | I | | | |
|------------|---------------------------------|---|-----------------------------|----------------|--------------|---|--------------|---|
| 13a | C ₇ H ₁₅ | • | 101,4 [4,4] | • | 132,8 [0,20] | • | 151,6 [0,15] | • |
| 13b | C ₈ H ₁₇ | • | 111,9 [6,2] | • | 137,4 [0,35] | • | 148,6 [0,18] | • |
| 13c | C ₉ H ₁₉ | • | 106,7 [6,4] | • | 143,0 [0,52] | • | 149,1 [0,25] | • |
| 13d | C ₁₀ H ₂₁ | • | 85,6 [2,8] | • | 144,0 [0,12] | • | 144,7 [a] | • |

^a Mesofase de curta faixa de existência, valor não determinado

As texturas⁵³ das mesofases foram identificadas pelas observações no microscópio com luz polarizada. No resfriamento das amostras, o líquido isotrópico dos heterotolanos forneceu uma fase nemática quiral, o qual apresentou uma textura típica colestérica *oily streaks*, bem como uma fase esmética A e nemática quiral, ambas com uma textura focal-cônica como está mostrado nas Figuras 26, 27 e 28.



Figura 26: Esmética A quiral com textura focal-cônica da amostra **13a** no resfriamento (40x), a 119 °C.

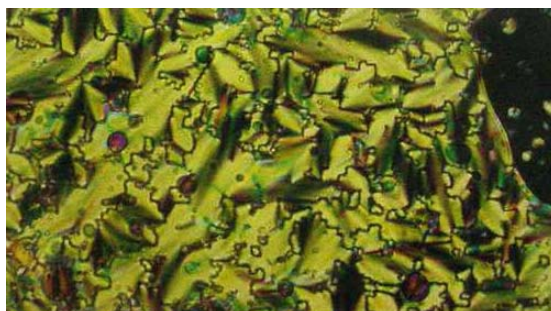


Figura 27: Nemática Quiral com textura focal-cônica da amostra **13a** no resfriamento (40x), a 140 °C.

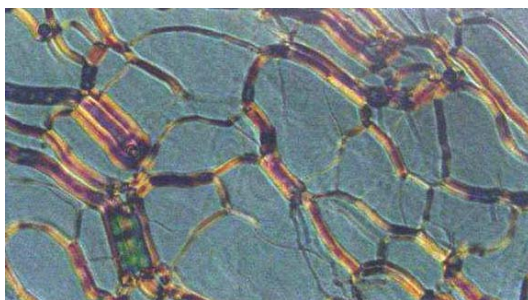


Figura 28: Nemática Quiral com textura *oily streaks*, da amostra **13a** no resfriamento (40x) a 149 °C.

A série homóloga mostrou uma ampliação da faixa de existência da mesofase esmética A dependente do aumento da cadeia alquílica terminal, ou seja, de **13a** a **13d**. Entretanto, esta série homóloga não possui fase esmética C.

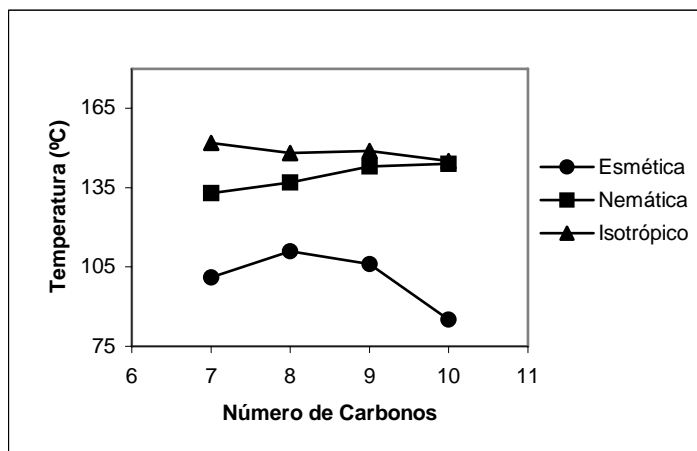


Gráfico 1. Comportamento mesomórfico da série **13a-d**.

O comportamento contrário foi encontrado na fase nemática. Observou-se que existe uma larga faixa de estabilidade da nemática para o primeiro membro da série, **13a**. Com o aumento do número de carbonos, a faixa de temperatura de estabilidade da mesofase diminui. Por exemplo, o ΔT_{S_A-N} é de 18,8 °C para o **13a**, ΔT_{S_A-N} de 11,2 °C para o **13b**, ΔT_{S_A-N} de 6,1 °C para o **13c**, e ΔT_{S_A-N} de 0,7 °C para o **13d**. Uma estreita fase nemática enantiotrópica foi observada no **13d**, pois houve um aumento da cadeia alquílica conectada ao anel benzênico, como mostra o Gráfico 2.

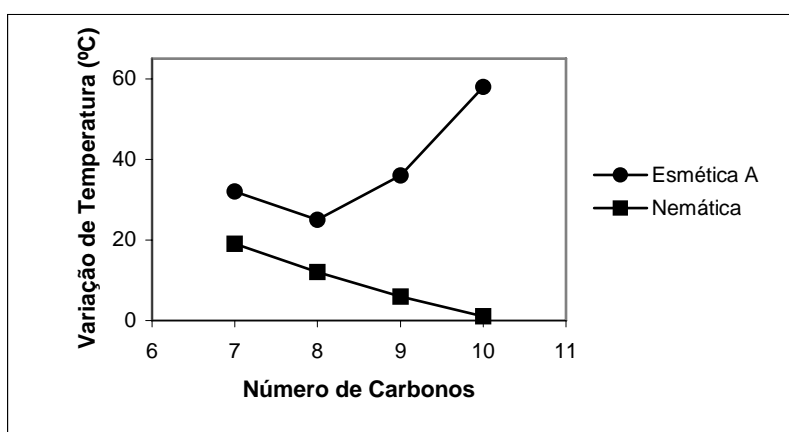


Gráfico 2: Existência de temperaturas das mesofases da série homóloga **13a-d**.

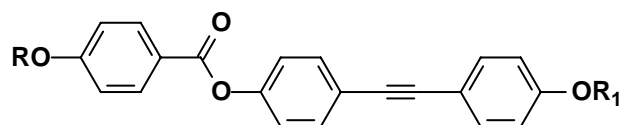
Em oposição a isto, a tendência da estabilidade térmica da mesofase esméctica A aumenta com o aumento da cadeia alquílica. Como indicado por Gray e Winsor,⁵⁴ este comportamento é atribuído ao fato que atrações laterais crescem fortemente quando o grupo alcóxi é mais longo, enquanto que atrações terminais crescem relativamente mais fracamente, então, estes resultados em cadeia podem ser causados pelas atrações de Van der Waals responsáveis pelo alinhamento paralelo na mesofase esméctica. Gray⁵⁵ discute os efeitos da estrutura molecular nas mudanças do polimorfismo das fases esmécticas e nemáticas, confirmando o comportamento observado.

Os pontos de clareamento (transição de N*-Isotrópico ou S_A-Isotrópico) dos heterotolanos **13a-d** seguem a tendência do fenômeno par-ímpar, devido à sua ramificação linear. Esse fenômeno é geralmente observado nos cristais líquidos.

Isto significa que a fase nemática é deslocada para a fase esmética mais ordenada quando a cadeia alquílica torna-se maior, como pode ser visto nos valores de entalpia reunidos na Tabela 5.

O comportamento mesomórfico observado nesta série líquida-cristalina, pode ser comparada com a série homóloga tolano, publicado anteriormente pelo nosso grupo.¹⁷ Para a comparação entre as temperaturas de transições, é necessário reparar que os compostos pertencentes à série de *N*-heterotolanos **13a-d** possuem menores temperaturas de transição e ponto de clareamento do que o homólogo equivalente difenilacetileno, como mostra a Tabela 7. Além disso, a natureza e faixa das mesofases mudam quando no anel aromático é trocado um carbono por um átomo de nitrogênio. A faixa de estabilidade da mesofase nos compostos **13a-d** é menor do que aquela correspondente no difenilacetileno. Isto sustenta a idéia sobre a influência do átomo de nitrogênio e de seu par de elétrons nas propriedades dos cristais líquidos. A perda de simetria pelo anel piridínico enfraquecem as interações entre as moléculas de cristal líquido. Esta mudança de comportamento encontrada confirma a expectativa da influência de heteroátomos sobre as propriedades mesomórficas.

Tabela 7. Temperaturas de transições (°C) dos produtos tolanos **IIa-c**, conforme ref. 17.

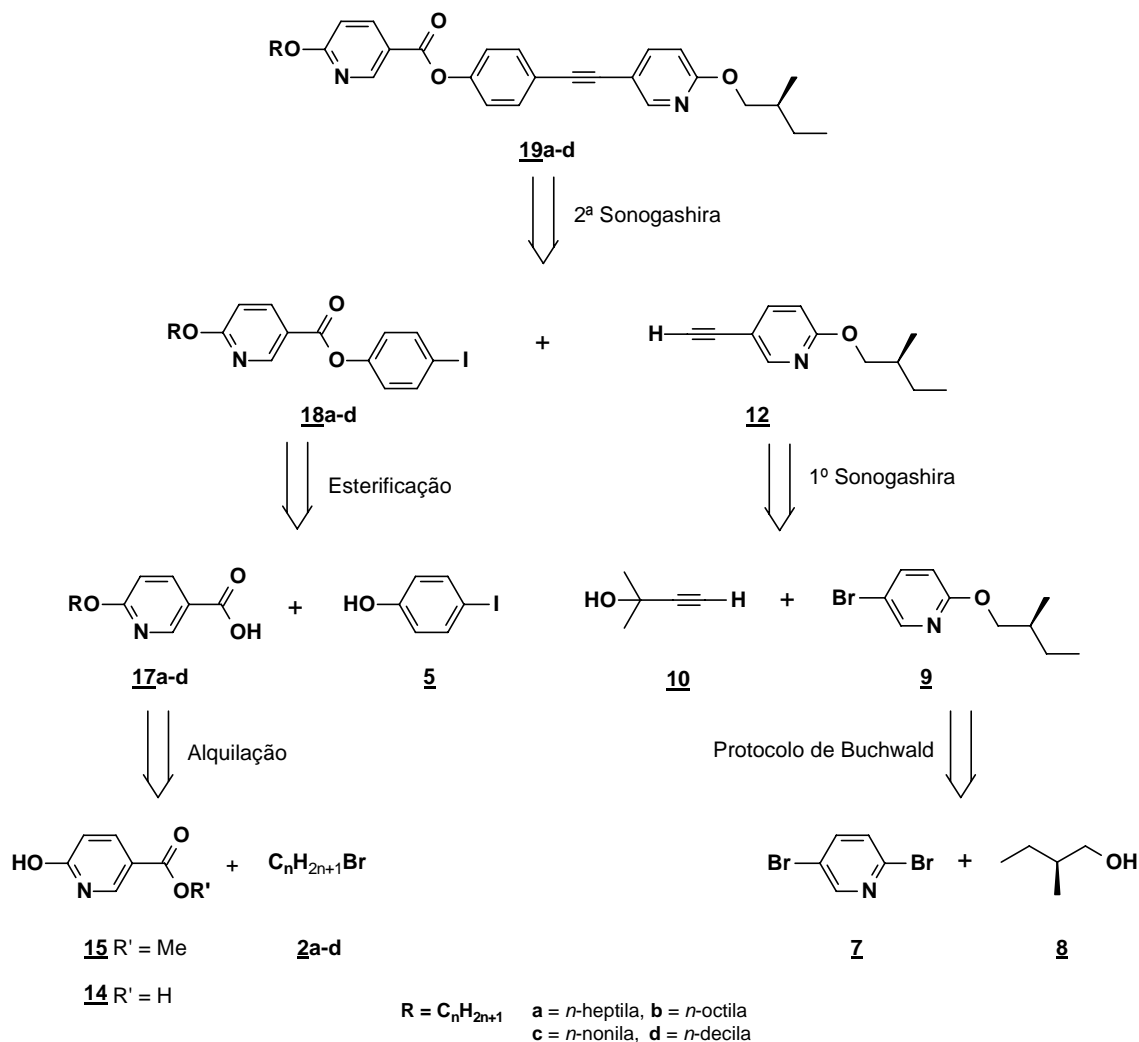


| <i>Prod</i> | <i>R</i> | <i>R</i> ₁ | <i>K</i> | <i>S</i> _C [*] | <i>S</i> _B | <i>S</i> _A | <i>N</i> | <i>I</i> |
|-------------|---------------------------------|--------------------------------|----------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|----------|
| IIa | C ₇ H ₁₅ | C ₇ H ₁₅ | • 85,0 | • 112,0 | • (79,5) | • - | • 199,5 | • |
| IIb | C ₈ H ₁₇ | C ₈ H ₁₇ | • 88,5 | • - | • (81,5) | • - | • 199,0 | • |
| IIc | C ₁₀ H ₂₁ | C ₅ H ₁₂ | • 104,5 | • - | • - | • - | • 180,0 | • |

() mesofases monotrópicas.

4.2. Síntese da Série Homóloga 19a-d

Na literatura, existem trabalhos publicados utilizando heterocícl^{os} aromáticos no lugar de anéis benzênicos.⁵⁶ Para fins comparativos, resolveu-se estudar a influência que um segundo anel piridínico poderia causar nas propriedades líquido-cristalinas de uma outra série homóloga. Para isso, a síntese da série **19a-d** com dois anéis nitrogenado, segue uma rota sintética convergente similar aos *N*-heterotolanos da série **13a-d**. A primeira desconexão é uma reação de acoplamento entre os intermediários iodetos aromáticos **18a-d** e alcino terminal **12**. Os intermediários iodetos são obtidos através de reação de esterificação entre os ácidos **17a-d** e iodofenol **5**. A síntese do intermediário alcino terminal **12** é obtida de acordo com descrito no capítulo anterior.



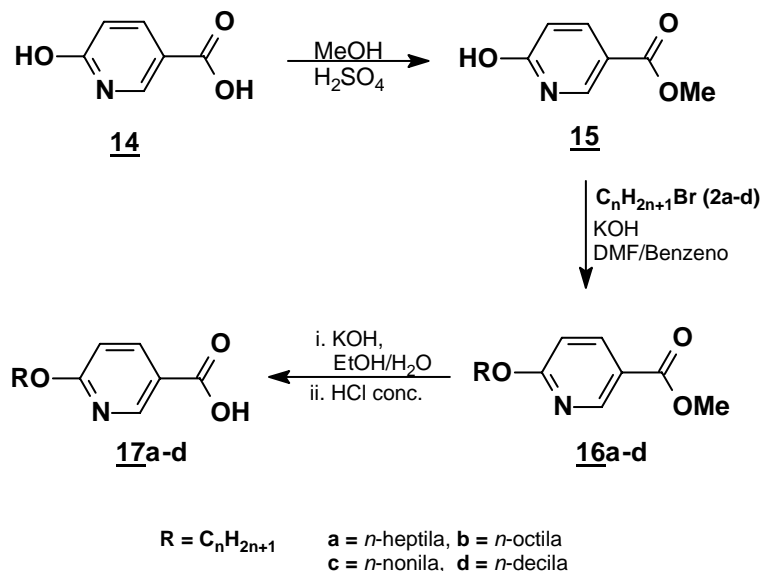
Esquema VII. Análise retróssintética da série homóloga **19a-d**.

4.2.1 Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 18a-d

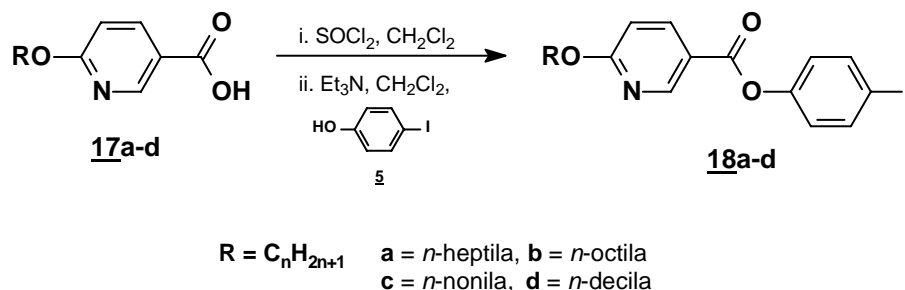
Para obter-se os intermediários iodetos **18a-d**, partiu-se do reagente comercial, o ácido 6-hidroxicotínico (**14**). A primeira etapa foi a conversão para o éster de metila (**15**) com ácido sulfúrico concentrado e metanol. A reação permaneceu sob refluxo por 6 horas. Depois desse tempo, a reação foi vertida num béquer com água e gelo e uma solução de bicarbonato de sódio foi adicionada até que o pH chegasse a 7. Em pH = 7, há a formação de um sólido, o qual foi filtrado. Purificou-se com uma recristalização em hexano e acetato de etila. O produto foi obtido com 65% de rendimento.

Posteriormente, a síntese dos compostos ácidos **17a-d** foi feita de modo similar aos homólogos heterotolanos **13a-d**. Realizaram-se reações de alquilação entre o 6-hidroxicotínico de metila (**15**) e os agentes alquilantes brometos de alquila **2a-d**, com quatro diferentes números de carbonos, 7, 8, 9 e 10. Utilizou-se KOH como base e DMF/benzeno como solventes. As reações ficaram sob refluxo por 32 horas, formando um sólido branco como produto inorgânico. Este sólido foi filtrado e descartado, o líquido restante foi concentrado. Os materiais sólidos depois de purificados forneceram os produtos alquilados **16a-d** sólidos com rendimentos de 60-70%. E utilizados na próxima etapa sem purificação prévia.

A seguir, realizaram-se reações de saponificação dos ésteres metílicos **16a-d** utilizando-se novamente KOH como base, água e etanol, seguido de acidificação. A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 5 horas. Depois desse tempo, a mistura foi resfriada, vertida em um béquer com gelo e água e acidificada com ácido clorídrico concentrado até que houvesse formação de um sólido. Os sólidos obtidos foram filtrados e recristalizados em etanol. Os ácidos **17a-d** foram obtidos com 50-65% de rendimento, como mostra o Esquema VIII.

Esquema VIII. Síntese dos intermediários **17a-d**.

A próxima etapa de síntese, foram as reações de esterificação entre os compostos ácidos **17a-d** e *p*-iodofenol (**5**). A primeira tentativa de síntese para esta etapa foi novamente a esterificação utilizando-se DCC e DMAP,⁴⁸ porém não obtivemos sucesso. Então, partiu-se para a metodologia que fazia uso de cloreto de tionila e trietilamina, mostrada no Esquema IX. O cloreto de tionila (SOCl₂) converte o ácido à cloreto de acila pela formação intermediária de um clorossulfito de acila. Dessa maneira, a reação de substituição nucleofílica torna-se muito mais rápida, já que os cloretos de acilas são mais reativos que os ácidos carboxílicos análogos, na presença de álcoois.

Esquema IX. Síntese dos intermediários iodetos aromáticos **18a-d**.

Os rendimentos das reações descritas para a obtenção dos produtos nitrogenados, são mais baixos se comparados com os não nitrogenados. Isso porque todos os intermediários são parcialmente solúveis em meio aquoso, necessitando de uma correção mais fina do acerto de pH das soluções, facilitando a solubilidade em meios orgânicos.

A Figura 29 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto **18d**, no qual observamos sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios do CH_2O , e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos, ressaltando a presença de dois sinais a mais, em comparação com o iodeto da série homóloga **13a-d**, provenientes do anel piridínico. A atribuição dos sinais confirma a obtenção do composto alvo.

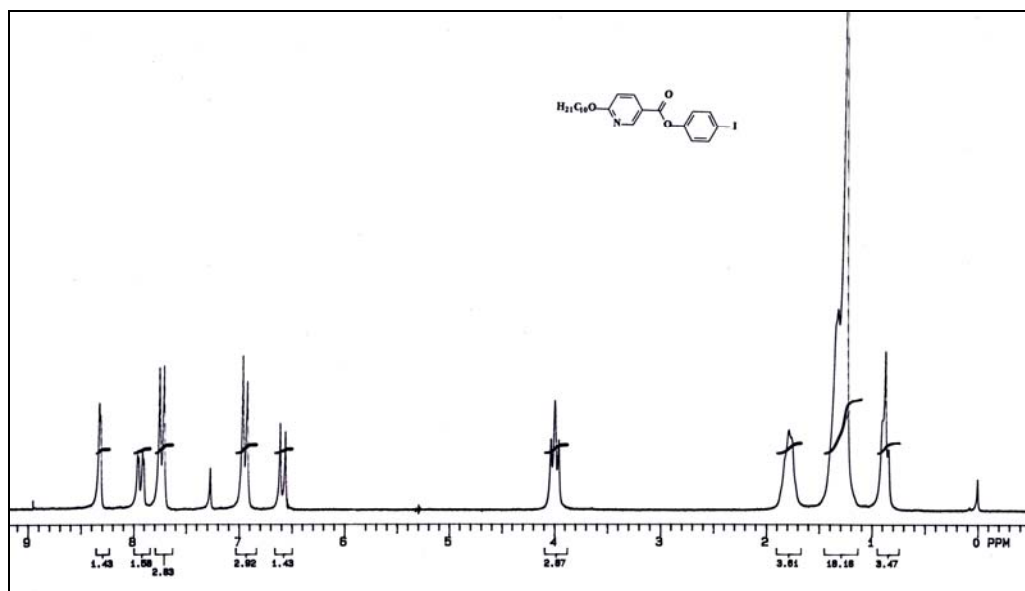
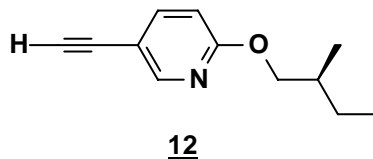


Figura 29. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário **18d**.

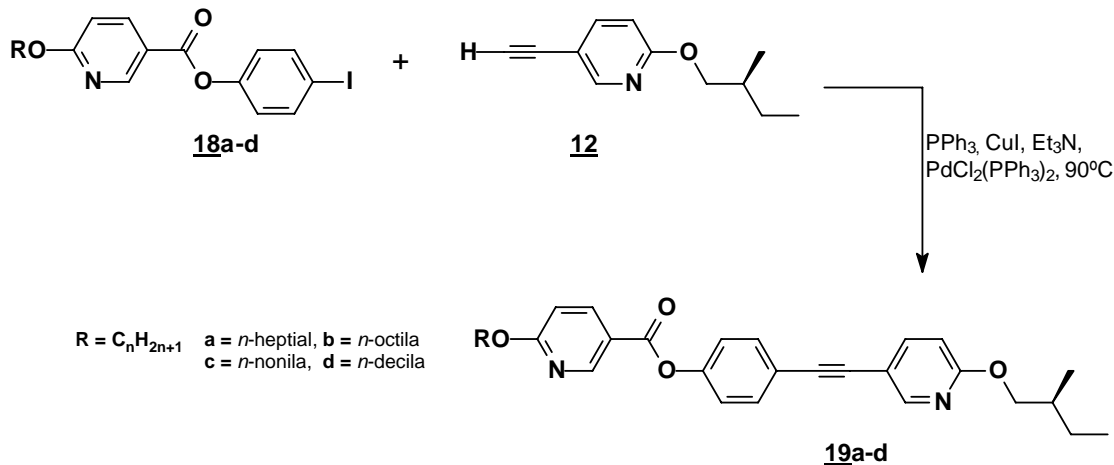
4.2.2 Síntese do Intermediário Alcino Terminal 12

A síntese do alcino terminal 12 já foi descrita e discutida anteriormente, na síntese da série homóloga **13a-d**.⁵⁷



4.2.3 Síntese dos Compostos Finais 19a-d

Com a síntese dos intermediários iodetos aromáticos **18a-d** finalizada, iniciou-se a realização da etapa chave da síntese convergente, conforme mostra o Esquema X. A última etapa consiste na segunda reação de acoplamento cruzado de Sonogashira²⁷ entre os intermediários **18a-d** e **12**, conforme já foi descrito anteriormente. O rendimento do produto obtido da reação manteve-se na faixa de 60-70% após purificação em coluna cromatográfica.



Esquema X. Síntese da série homóloga **19a-d**.

Os compostos finais foram analisados por RMN de ¹H e de ¹³C (APT) como mostram as Figuras 30 e 31. Na Figura 30 está mostrado o espectro de RMN de ¹H do composto **19d**. Observamos os sinais referentes ao hidrogênios da amostra.

Na região de 1 a 2 ppm aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos vizinhos ao oxigênio, e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos três anéis aromáticos.

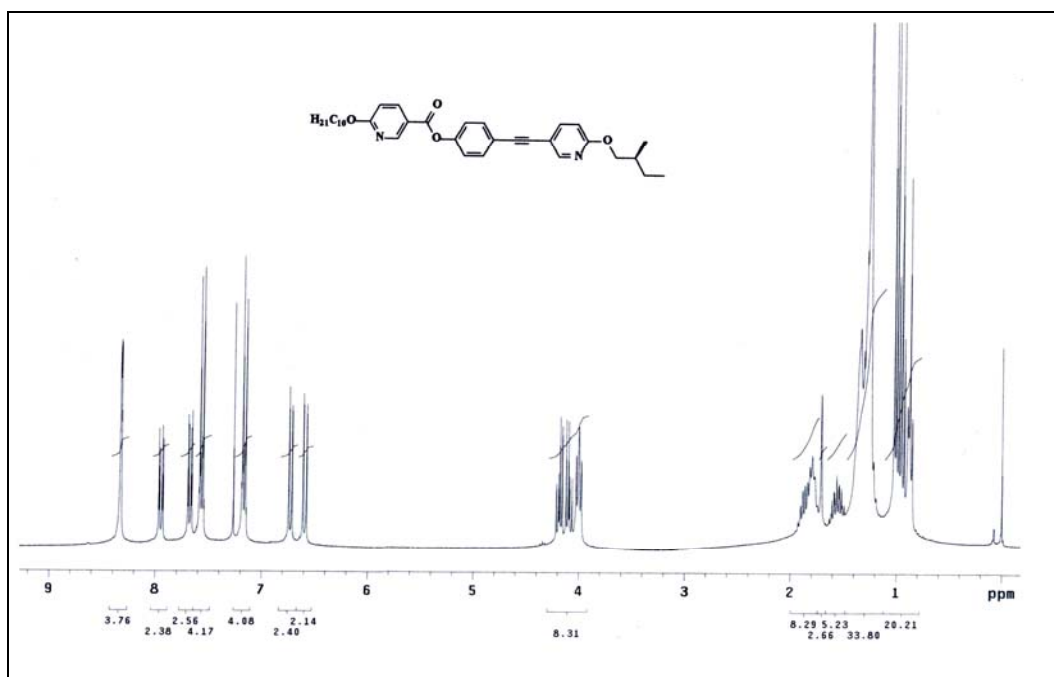


Figura 30. Espectro de RMN ¹H de 300 MHz em CDCl₃ do composto final **19d**.

Na Figura 31, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **19d**. De 0 a 40 ppm, os carbonos referentes às cadeias alquila, na região de 50 a 70 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio. Salientando os dois sinais na região de 80-100 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 110 a 165 ppm, os carbonos referentes aos três anéis aromáticos e ao carbono carbonílico, confirmando a obtenção do composto alvo.

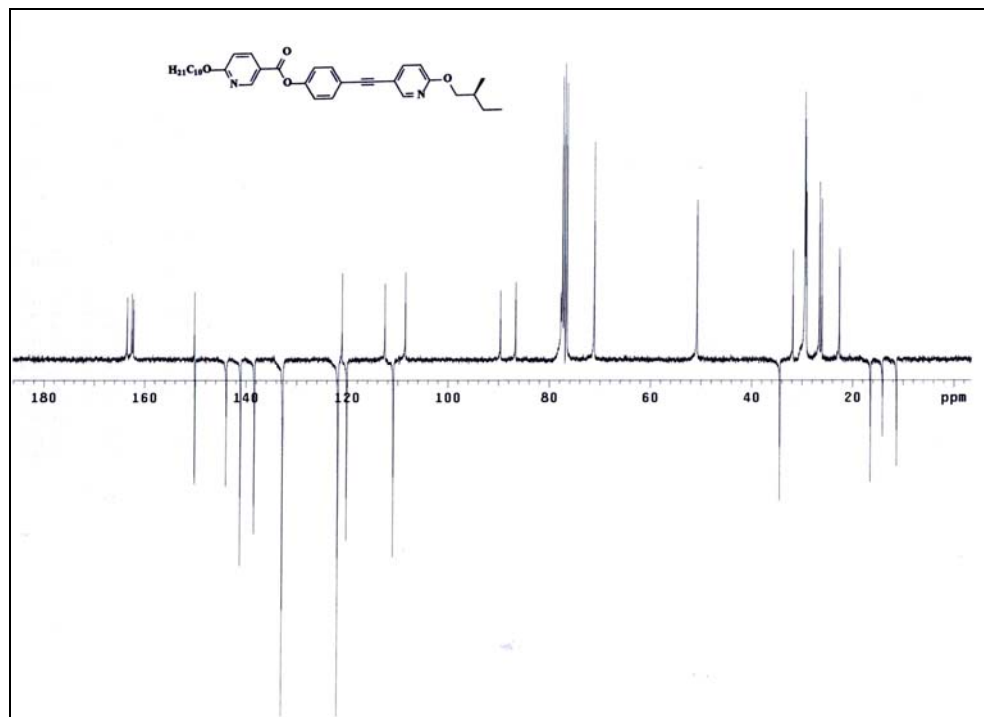


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C (APT) de 75 MHz em CDCl_3 do composto 19d.

4.2.4 Análise do Comportamento Mesomórfico da Série 19a-d

Os compostos **19a-d** foram submetidos à análise térmica, como a calorimetria diferencial de varredura (DSC) e microscopia óptica, depois de submetidos a purificações para a retirada de qualquer tipo de impurezas provenientes de etapas anteriores, como fios de papéis de filtros ou algodão e de poeira. Os produtos foram recristalizados em etanol ou filtrados em papel Millipore®. Também realizou-se análise de rotação óptica em todos os compostos quirais.

As temperaturas de transição estão mostrados na Tabela 8 e no Gráfico 3.

A análise térmica e microscópica dos homólogos da série **19a-d** revelou completa ausência de comportamento líquido-cristalino. A Tabela 8 contém os dados térmicos dos compostos obtidos através da análise de DSC. Da análise de microscopia de luz polarizada, observou-se apenas a transição da fase cristalina para a fase líquida isotrópica. Não foi observado nenhum vestígio de formação de mesofase durante o processo de aquecimento e resfriamento, e nem mesmo abaixo da temperatura de fusão.

Tabela 8. Temperaturas de transição (°C) e valores de entalpia (ΔH , Kcal mol⁻¹) dos compostos **19a-d**.

| Entrada | R | Aquecimento/Resfriamento | Entalpia (kcal.mol ⁻¹) | $[\alpha]_D$ (1, CH ₂ Cl ₂) |
|------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--|
| 19a | C ₇ H ₁₅ | 49,9/1,2 | 3.8 | +4 |
| 19b | C ₈ H ₁₇ | 105,3/70,0 | 8.7 | +2 |
| 19c | C ₉ H ₁₉ | 112,3/79,6 | 10.1 | +4 |
| 19d | C ₁₀ H ₂₁ | 107,7/72,7 | 10.1 | +3 |

Considerando a natureza química dos anéis que formam o núcleo rígido dos homólogos da série **19a-d**, os quais são isogeométricos do anel benzeno e comparando com os dados da literatura^{17,57} era esperado que a combinação dos anéis em **19a-d** unidos pelos grupos carboxilato e acetilênico promovesse o aparecimento de mesofases estáveis. Entretanto, a incorporação de um segundo anel nitrogenado derivado do ácido nicotínico modificou profundamente as

relações que se estabelecem entre os parâmetros estruturais e energéticos, responsáveis em escala molecular, pelas propriedades mesomórficas.⁵⁸

Como tentativa de buscar as razões da ausência do comportamento mesomórfico, iniciou-se um estudo teórico de modelagem molecular dos sistemas 6-*n*-alquiloxinicotinato e 4-*n*-alquioxibenzoato. O objetivo do estudo foi elucidar as propriedades estruturais das conformações mais estáveis e, estabelecer os vínculos desses dados com as propriedades líquido-cristalinas. As energias dos confôrmeros foram calculadas a partir das estruturas obtidas pela otimização geométrica plena, sem restrições e de condições iniciais adequadas. Todos os cálculos foram desenvolvidos usando o método Hartree–Fock (HF) 6-311G(d,p) e software Gaussian 98.

Dois conjuntos de sistemas foram simulados com propósito de avaliar os aspectos conformacionais e parâmetros moleculares. Escolheu-se o sistema (a) 4-*n*-heptiloxibenzoato-B e (b) 6-*n*-heptiloxinicotinato-N. Da análise conformacional, foram estudadas 8 conformações para o sistema benzoato-B e 16 conformações para o sistema nicotinato-N. A Tabela 9 apresenta os dados obtidos para os dois sistemas simulados. Para efeitos de estudo comparativos, apenas quatro conformações foram consideradas para o sistema benzoato-B e 4 para o sistema nicotinato-B. As demais conformações apresentam energias relativas mais altas e com contribuição zero foram descartadas.

Tabela 9. Dados computacionais obtidos para o sistema 4-*n*-heptiloxibenzoato–B e 6-*n*-heptiloxinicotinato–N.

| Confôrmero | Energia Rel. | Dipolo | Linearidade | % |
|----------------|--------------|--------|-------------|------|
| B ₁ | 0,03 | 3,0445 | 171,12 | 25,0 |
| B ₂ | 0,00 | 3,0904 | 168,74 | 26,3 |
| B ₃ | 0,06 | 4,0102 | 158,16 | 23,7 |
| B ₄ | 0,03 | 3,9746 | 158,79 | 25,0 |
| N ₁ | 0,03 | 1,9960 | 154,23 | 29,2 |
| N ₂ | 0,00 | 1,9769 | 154,58 | 30,8 |
| N ₃ | 0,27 | 2,2642 | 167,78 | 19,5 |
| N ₄ | 0,24 | 2,2268 | 165,63 | 20,5 |

Diferentes dados de interesse foram obtidos a partir da simulação computacional. O sistema benzoato apresenta quatro conformações que devem ser consideradas por contribuírem significativamente. A ordem de estabilidade das conformações segue a ordem $B_2 > B_1 \sim B_4 > B_3$. Observa-se também que as conformações B_1 e B_2 de maior linearidade apresentam menores momentos dipolares. Por outro lado, as conformações B_3 e B_4 de maior polaridade apresentam menor linearidade.

A simulação computacional para o sistema 6-*n*-heptiloxinicotinato-N foi feita segundo a mesma metodologia para a série benzoato. Na série nicotinato, a presença de um segundo nitrogênio, resulta no dobro de conformações a serem considerados. A estabilidade relativa das conformações mais significativas segue a ordem $N_2 > N_1 > N_4 > N_3$.

Diferentemente do sistema benzoato, esta série apresentam as duas conformações N_2 e N_1 de maior estabilidade com menor linearidade. Além disso, observa-se um decréscimo nos valores do momento dipolar para as 4 conformações mais estáveis. Claramente, existe uma separação energética das conformações N_1 - N_2 e N_3 - N_4 , com os respectivos valores de momento dipolar obtidos pela parametrização. Se compararmos as conformações B_2 e N_2 , observamos que a razão de momentos dipolares é da ordem de 1,56. O decréscimo da polaridade da série nicotinato pode ser responsável pela ausência do comportamento mesomórfico.

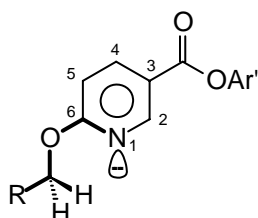
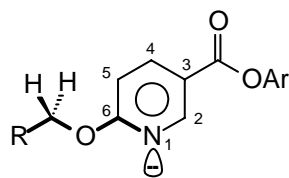
Considerando que a série 4-*n*-alquinoxibenzoato apresenta comportamento líquido-cristalino, podemos observar que a combinação adequada de polaridade e linearidade é um dado importante na previsão de existência do fenômeno líquido-cristalino. Essa combinação é uma lei clássica da ciência dos cristais líquidos calamíticos (rod-like) que vincula o fenômeno da formação de mesofases com as interações moleculares de curto e longo alcance e a dependência da linearidade.^{3,4}

Outro ângulo diedro levado em consideração foi aquele entre o grupo carboxilato e o anel benzênico e nicotínico. Os valores encontrados estão na faixa de $0,4 - 0,6^\circ$.⁶⁰ Os valores próximos a zero são indicativos da coplanaridade entre

esses grupos e reforça a idéia do efeito de conjugação dos anéis com o grupo carboxilato.

Da parametrização molecular, também foram obtidos ângulos diedros formados pelos nitrogênios e os dois carbonos nas conexões dos anéis. Os valores obtidos são: N₁(78,43) N₂(77,45), N₃(99,13) e N₄(100,06).

Além dos dados destacados acima, é importante mencionar que a otimização geométrica conduziu a um arranjo interessante relacionado com a orientação relativa do grupo alquila ligado ao anel nicotinato. Dois arranjos da cadeia lateral com relação ao nitrogênio do anel foram obtidos. O primeiro arranjo foi observado para o conjunto N₁-N₄ e o segundo arranjo para o conjunto N₅-N₈. A primeira combinação denominada de *syn* representa a orientação relativa do par de elétrons do átomo de nitrogênio e da ligação O-CH₂ com ângulo diedro de zero grau. A outra combinação, denominada de *anti*, apresenta uma disposição do par de elétrons e da ligação O-CH₂ com um ângulo diedro de 180°. Assim, as nomenclaturas *syn* e *anti* serão usadas para designar a orientação relativa de grupos ou par de elétrons com referência a ligação O-C₆.

Disposição *syn* de 17dDisposição *anti* de 17d

A preferência do modo *syn* da cadeia lateral com relação ao nitrogênio do anel nicotinato, pode ser um indicativo da origem da ausência do mesomorfismo na série nicotinato. Considerando que o empacotamento molecular é um importante fator a ser considerado na formação de mesofase e a sinalização teórica apontando na direção do arranjo *syn*, um estudo experimental foi conduzido, utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear.

Foram feitos experimentos de NOE diferencial com o objetivo de validar a informação obtida teoricamente com relação à orientação do grupo alquila do anel

nicotinato. Foram irradiados o hidrogênio *meta* do composto **4d** e o H-5 do composto **17d**. Irradiação para o composto **4d** em 6,9 ppm, observou-se o acoplamento com o hidrogênio *orto* em 8 ppm, bem como, com os hidrogênios metilênicos vizinhos ao oxigênio da cadeia alquila, em 4 ppm. No experimento de NOE diferencial para o composto **17d**, irradiou-se o sinal em 6,7 ppm, observando-se o efeito de acoplamento apenas para o hidrogênio do carbono C₄ aromático, em 8 ppm. Não se observou efeitos de acoplamento com os hidrogênios metilênicos vizinhos ao oxigênio da cadeia alquila.

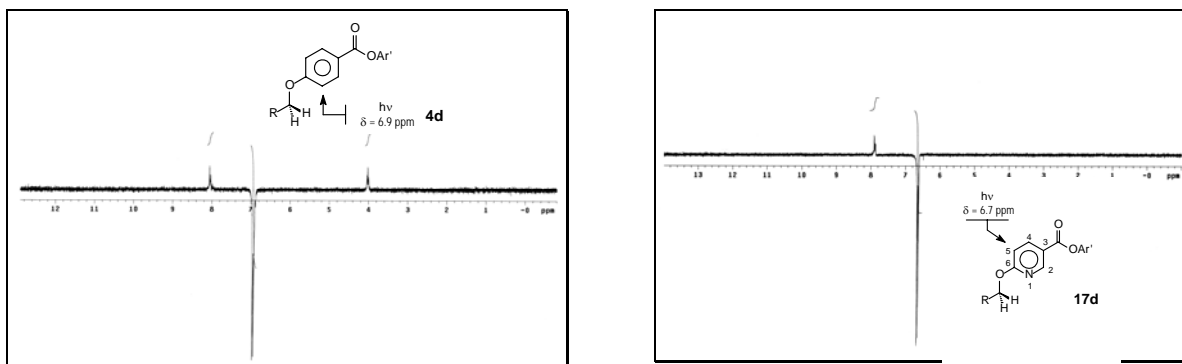


Figura 32. Espectro de RMN ¹H (NOE_{diff}) de 300 MHz em CDCl₃ dos intermediários **4d** e **17d**.

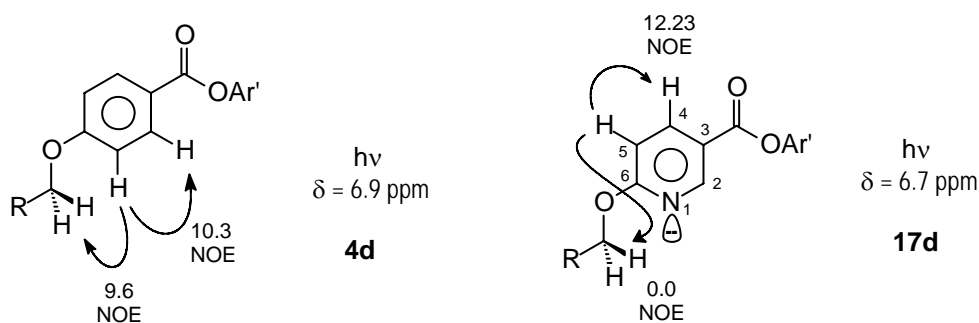
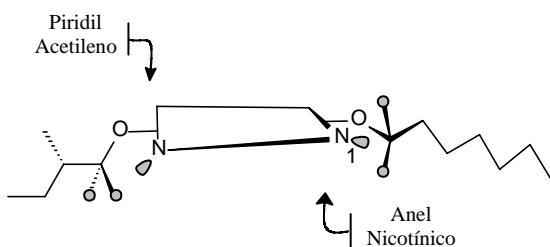


Figura 33. Observação do efeito NOE_{diff} nos compostos **4d** e **17d** através do experimento de cycle-NOE.

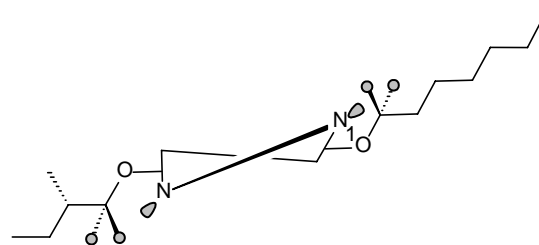
As informações obtidas pela simulação teórica e de experimentos de NOE permite-nos propor modelos para as moléculas finais **19a-d** como uma tentativa de explicação da ausência de comportamento líquido-cristalino. Juntando os dados, dois modelos podem ser propostos.

Os modelo 1 e 2 são propostos considerando os seguintes dados:

- da análise conformacional, a seguinte sequência de estabilidade foi obtida: $N_2 > N_1 > N_4 > N_3$;
- N_2 e N_1 são as conformações de maior estabilidade, porém de menor linearidade e polaridade;
- ângulos diedros formados pelos nitrogênios e os dois carbonos nas conexões dos anéis: N_1 ($78,43^\circ$), N_2 ($77,45^\circ$), N_3 ($99,13^\circ$) e N_4 ($100,06^\circ$).
- Experimentos de NOE_{diff} confirmam os dados teóricos da disposição espacial do grupo alquila ligado ao anel nicotinato.
- O modelo 1 é associado as conformações N_1 e N_2 , enquanto que o modelo 2 associa-se com N_3 e N_4 .



Modelo 1



Modelo 2

Enquanto que o modelo 2 é apresentado de forma que as ligações das duas cadeias parafínicas encontram-se totalmente estendida, o modelo 1 apresenta-se numa forma curva. Como podemos relacionar os modelos 1 e 2 com os fatores responsáveis pela formação de mesofases?

Se levarmos em conta que a disposição dos grupos polares nos dois modelos determinam uma polaridade média transversal ao eixo molecular maior, a

presença de mesofase nemática é desfavorecida. Para mesofase nemática devemos observar os momentos dipolares ao longo do eixo molecular principal, responsáveis pela ordem orientacional de longo alcance.

No entanto, moléculas calamíticas nas quais os momentos dipolares localizam-se transversalmente ao longo do eixo molecular principal, favorecem o surgimento de mesofases esmécticas. Num ambiente esméctico, podemos esperar que as moléculas se organizam alternadamente (cabeça-cauda), com interações de curto alcance – ordem posicional e de longo alcance – ordem orientacional presentes.

O modelo 2 seria o ideal para o empacotamento na mesofase esméctica, com uma disposição especial alternada de uma molécula para outra. Entretanto, as evidências teóricas e experimentais apontam para o modelo 1. O modelo 1 é associado com as conformações de maior estabilidade, menor polaridade e menor linearidade. O empacotamento esméctico é desfavorecido, provavelmente pela ausência de efeitos anisotrópicos e/ou de volume excluído.

Em um ambiente esméctico A, as interações intermoleculares responsáveis pela ordem orientacional e posicional do CL são um balanço sutil entre os possíveis arranjos moleculares de moléculas vizinhas e dos diferentes domínios eletrônicos em cada molécula do sistema. Na medida que os dipolos aumentam consideravelmente, as moléculas como entidades isoladas se auto-segregam, isto é, domínios muito polares e apolares são criados como uma resposta da molécula a um efeito eletrônico e/ou conformacional. Na verdade, o ajuste dos parâmetros internos pode conduzir a uma condição extrema de inexistência de mesofase. Nestes casos, o sistema passaria diretamente do estado sólido para o líquido com temperaturas de transição muito elevadas. No entanto, se o balanço eletrônico e conformacional conduz a uma auto-segregação baixa, então, o sistema comporta-se semelhantemente a um sistema parafínico, com interações intermoleculares de baixa intensidade.

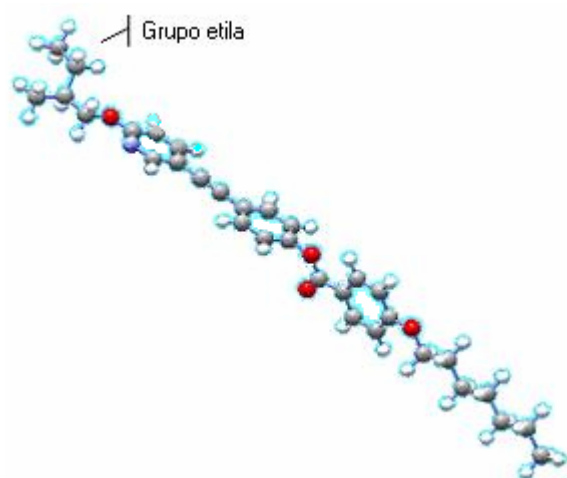


Figura 34. Conformação B_2 conf. ref. 57 para a série benzoato **13a-d** obtido pelo cálculo computacional.

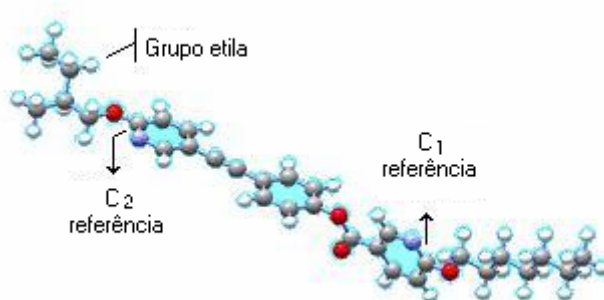
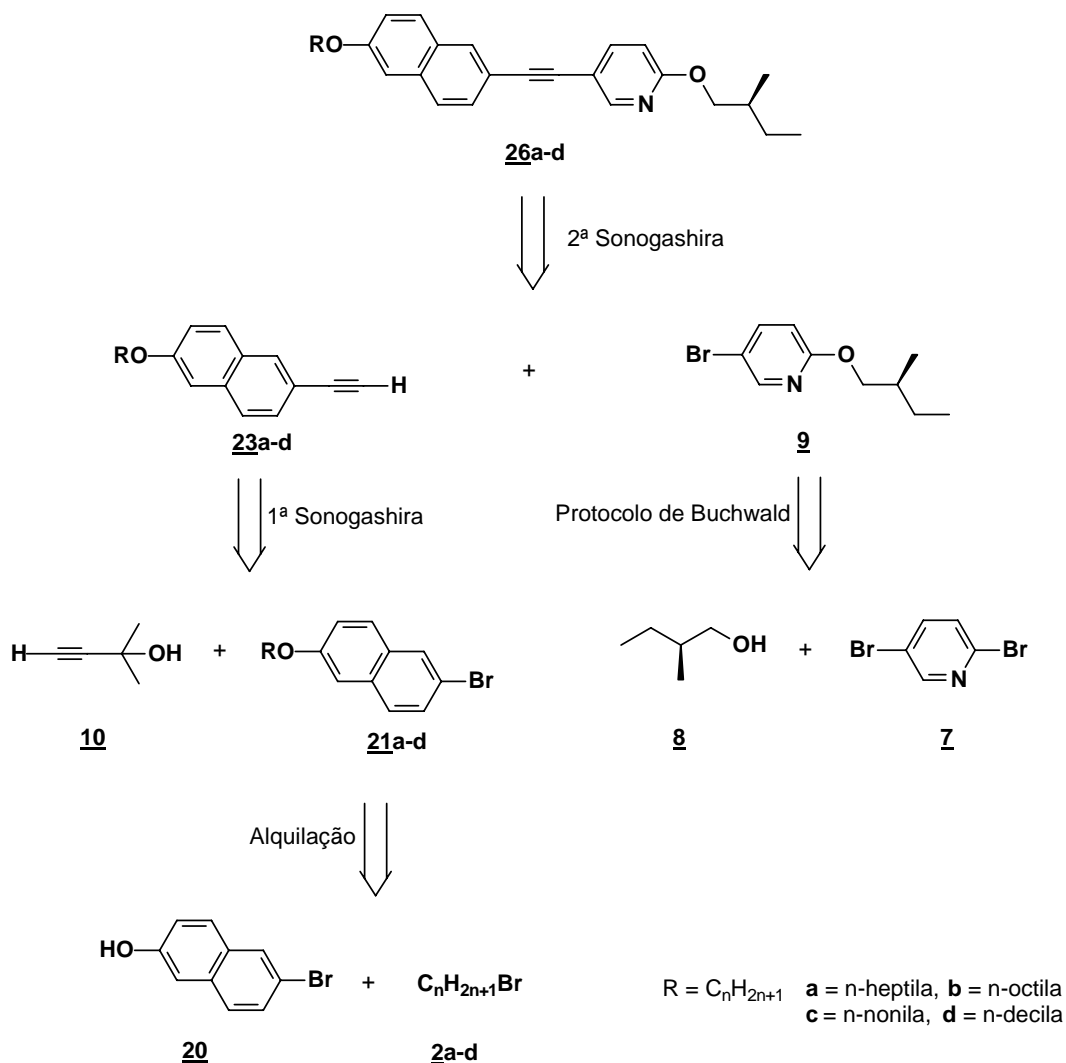


Figura 35. Conformação N_2 para a série nicotinato **19a-d** obtido pelo cálculo computacional.

4.3 Síntese da Série Homóloga 26a-d e do Composto 27d

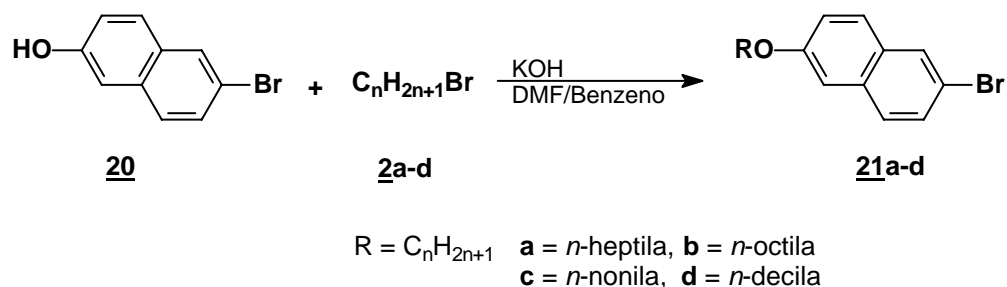
De acordo como descrito em muitos trabalhos já publicados,⁶¹ a introdução de anéis naftalênicos em seu núcleo rígido muda as propriedades mesomórficas do cristal líquido. Então, para efeito de comparação, realizou-se a síntese de naftiltolanos **26a-d**. A síntese também procedeu com uma metodologia convergente em várias etapas, como é mostrado no Esquema XI. A desconexão iniciou-se com o acoplamento de Sonogashira entre os intermediários **23a-d** e **9**. Os intermediários alcinos terminais **23a-d** são obtidos através de outra reação de acoplamento. O intermediário **9**, é obtido através da reação de Buchwald, como descrito anteriormente.



Esquema XI. Análise retró sintética da série homóloga **26a-d**.

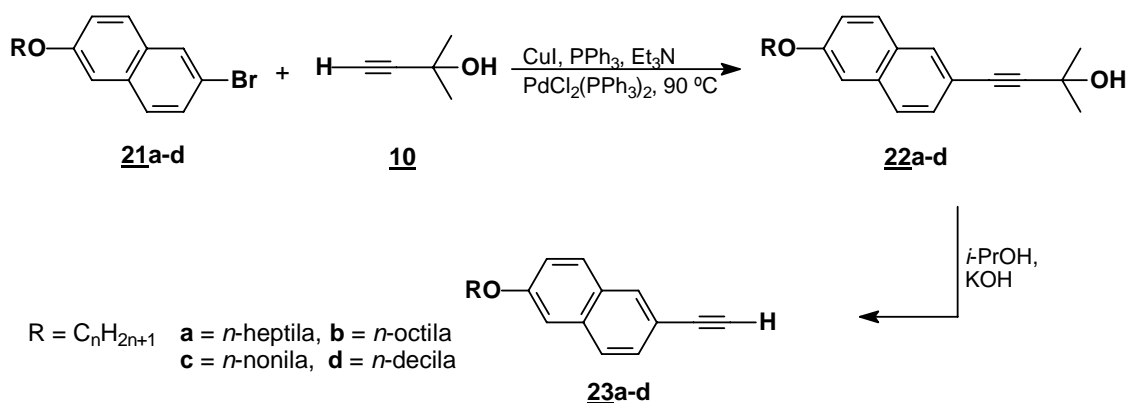
4.3.1 Síntese dos Intermediários Alcino Terminal 23a-d

A síntese da série homóloga inicia-se com a obtenção dos compostos alcinos terminais **23a-d**, como mostra o Esquema XII. Para isso, primeiramente fez-se uma reação de alquilação utilizando-se KOH como base e DMF/benzeno como solvente. Os produtos alquilados **21a-d** foram obtidos com rendimento na faixa de 80 a 85%. Os sólidos obtidos foram recristalizados em etanol e utilizados na próxima etapa.



Esquema XII. Síntese dos intermediários **21a-d**.

A seguir, procedeu-se o primeiro acoplamento de Sonogashira²⁷ entre os brometos alquilados e Mebinol. Utilizando-se trietilamina como base e solvente, iodeto de cobre(I) e cloreto de bis-trifenilfosfina de paládio(II) como catalisadores, trifenilfosfina como ligante e aquecimento. Os produtos **22a-d** foram obtidos com rendimentos entre 60 e 75%. A próxima etapa foi a reação de desproteção⁵¹ dos alcinos protegidos, utilizando-se KOH e isopropanol. Os alcinos terminais **23a-d** tiveram rendimento de 70-80%, como é mostrado no Esquema XIII abaixo.



Esquema XIII. Síntese dos intermediários alcinos terminais **23a-d**.

As Figuras 36 e 37 mostram os espectros de RMN de hidrogênio e de carbono do composto **23d**. Na Figura 36, podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da molécula. Na região de 1 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 3 ppm, o singlete referente ao CH da ligação tripla, em 4 ppm, o sinal referente aos hidrogênios do CH₂O, e na região de 7,0 a 8,0 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

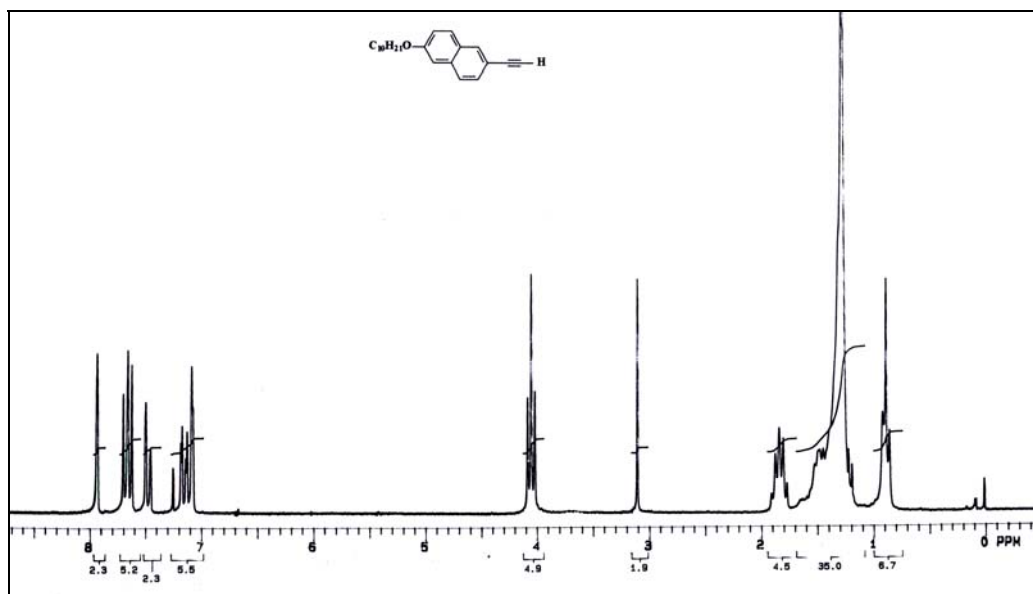


Figura 36. Espectro de RMN ¹H de 200 MHz em CDCl₃ do intermediário **23d**.

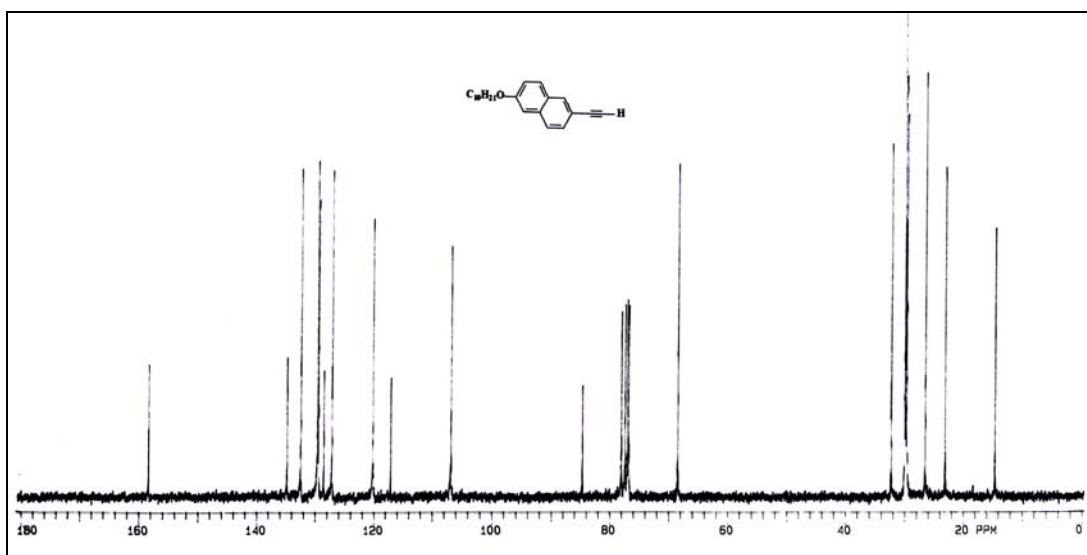


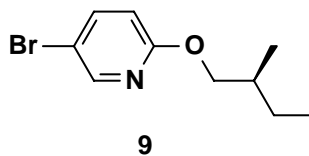
Figura 37. Espectro de RMN ¹³C de 50 MHz em CDCl₃ do intermediário **23d**.

Na Figura 37, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **23d**. De 0 a 40 ppm, os carbonos referentes às cadeias alquilas, na região de 70 ppm, o carbono vizinho ao oxigênio. Saliendo que os dois sinais na região de 78-84 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 105 a 160 ppm, os carbonos referentes aos anéis aromáticos, confirmando a obtenção do composto alvo.

4.3.2 Síntese dos Intermediários Brometos **9** e **25**

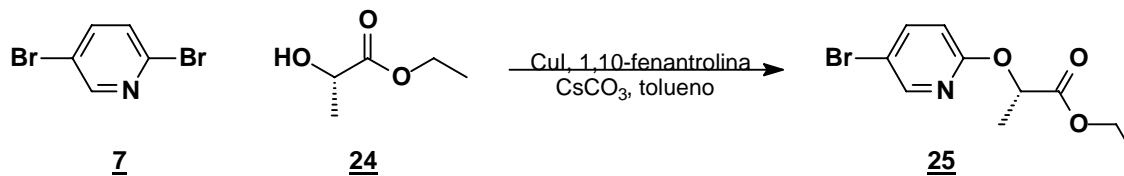
Com os intermediários alcinos terminais em mãos, iniciou-se a síntese dos intermediários brometos.

A síntese do brometo **9** já foi descrita e discutida anteriormente⁵⁷, na síntese da série homóloga heterotolano **13a-d**.



Cabe salientar, que para efeito comparativo da terminação quiral, resolveu-se sintetizar outro brometo aromático, derivado do lactato de etila.⁶² O lactato de etila é um composto de grande interesse em síntese devido a ser um reagente bifuncional, ou seja, é possível realizar reações em dois sítios ativos deste composto, tanto na função éster, quanto na função álcool. Além disso, é um valioso intermediário quiral, disponível comercialmente e de custo muito acessível.

A metodologia de síntese para a obtenção do composto **25** foi similar ao brometo **9**. Através do protocolo de Buchwald,⁴⁶ utilizando-se 2,5-dibromopiridina (**7**), (S)-(-)-lactato de etila (**24**), dois reagentes comerciais, iodeto de cobre (I) como catalisador, 1,10-fenantrolina como ligante nitrogenado bidentado, carbonato de céσιο como base e tolueno como solvente, o composto **25** foi obtido com rendimento de 30% após purificação, de acordo com o Esquema XIV abaixo.



Esquema XIV. Síntese do brometo **25**.

A Figura 38 mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **25**. Podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos CH₃. Em 4 ppm, o sinal referente

aos hidrogênios do metileno vizinho ao oxigênio, na região de 5 ppm, o H entre a carbonila e o oxigênio, e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios do anel piridínico.

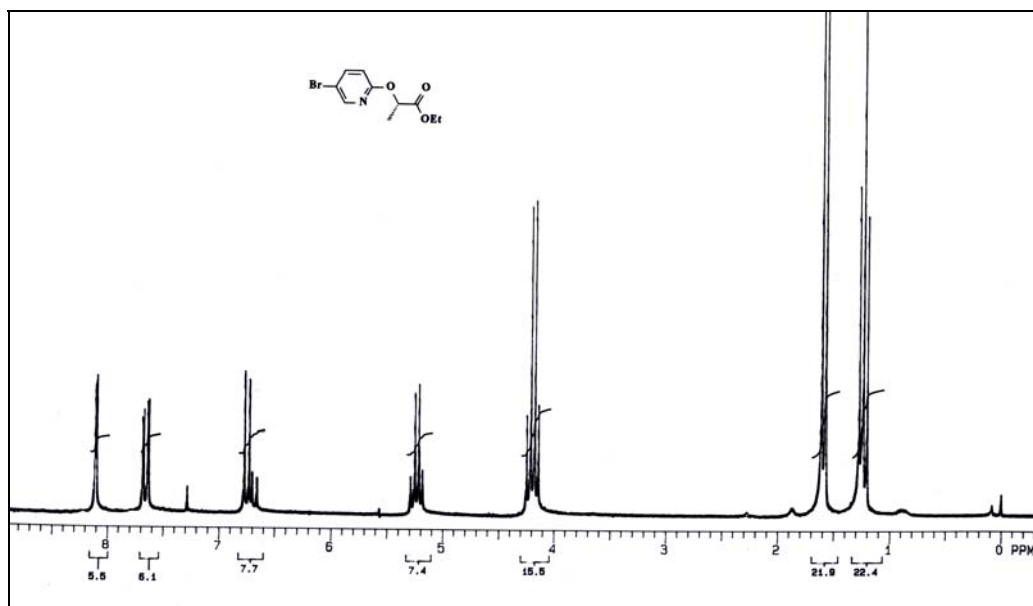
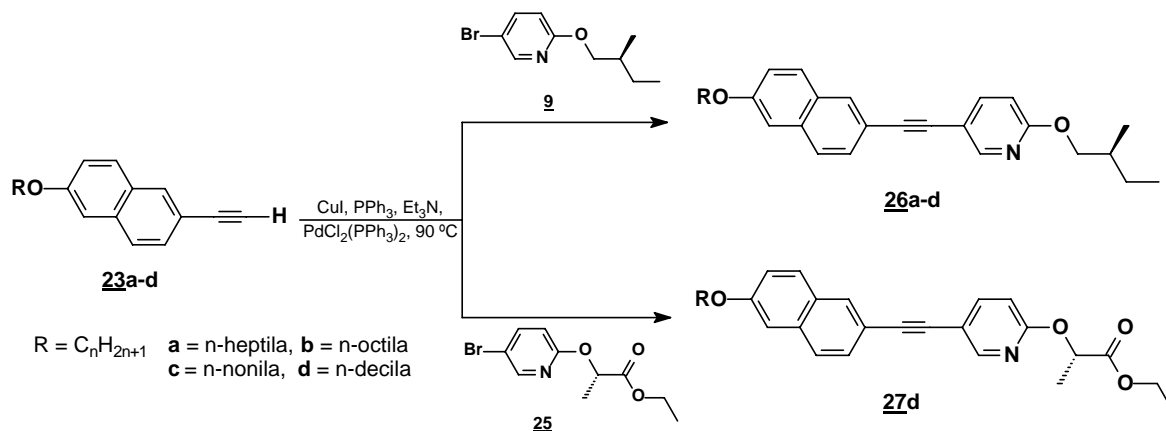


Figura 38. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário 25.

4.3.3 Síntese dos Compostos Finais 26a-d e 27d

Finalizada a síntese de todos os intermediários, alcinos terminais e brometos, iniciou-se a última etapa de síntese para a obtenção dos compostos finais através do segundo acoplamento de Sonogashira,²⁷ conforme mostra o esquema XV abaixo.



Esquema XV. Síntese da série homóloga **26a-d** e do composto **27d**.

Para a síntese dos compostos **26a-d**, o segundo acoplamento de Sonogashira entre o brometo **9** e os alcinos terminais **23a-d**, foi completado com sucesso para a elaboração da série homóloga naftiltolano, em rendimentos moderados. Então, os compostos finais **26a-d** foram obtidos de 60-70% de rendimento como um sólido amarelo claro depois de purificado por coluna cromatográfica e recristalizados em etanol.

Para explorar o potencial do 2,5-dibromopiridina como um molde para cristais líquidos ou como uma mistura dopante para cristais líquido, foi realizado a síntese do composto quiral **27d**. Foi selecionado o alcino terminal **23d** descrito no esquema XIII para reagir com o brometo **25** sob condições de Sonogashira. Nessas condições, o naftiltolano **27d** foi obtido com 45% de rendimento e $[\alpha]_D^{25} = -34$ (1, CH_2Cl_2). Todos os compostos naftiltolanos foram caracterizados por RMN, IV e análise elementar.

Os compostos finais foram analisados por RMN de 1H e de ^{13}C como mostram as Figuras de 39 a 42. Na Figura 39, observamos os sinais referentes

aos hidrogênios do composto **26b**. Na região de 1 a 2 ppm, observamos os sinais referentes aos hidrogênios das cadeias alquilas. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos vizinhos ao oxigênio, e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

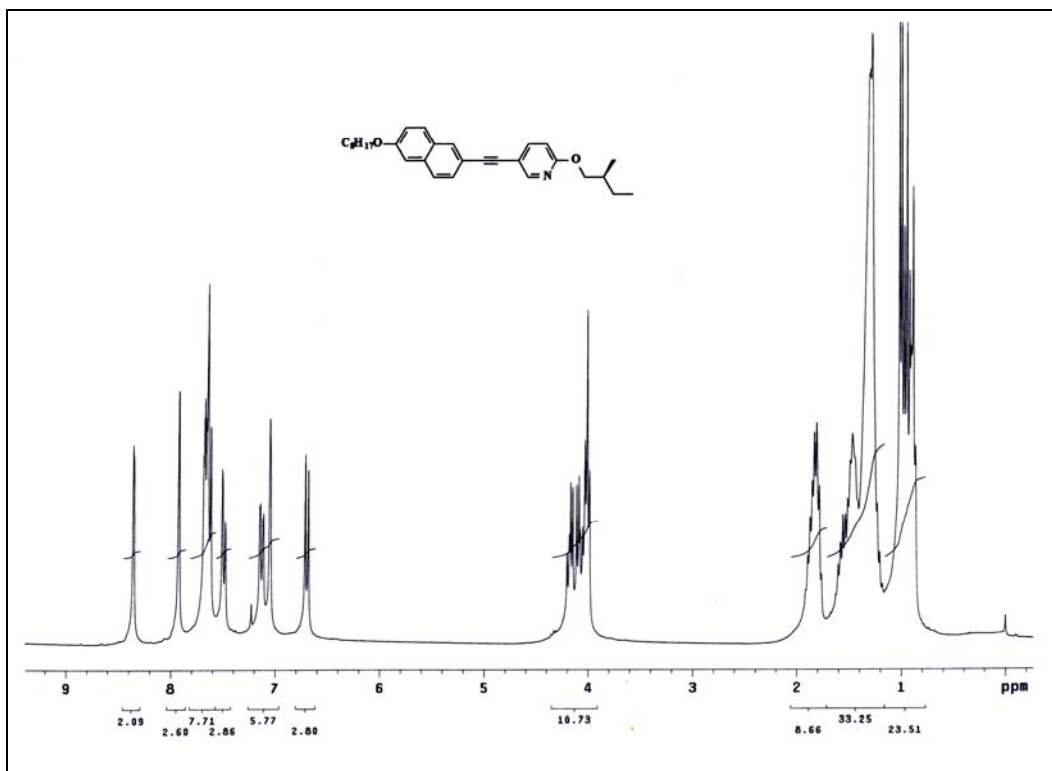


Figura 39. Espectro de RMN ¹H de 200 MHz em CDCl₃ do composto final **26b**.

Na Figura 40, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **26b**. De 0 a 40 ppm, os carbonos referentes às cadeias alquílicas, na região de 70 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio. Salientando os dois sinais na região de 80-100 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 105 a 165 ppm, os carbonos referentes aos anéis aromáticos, confirmando a obtenção do composto alvo.

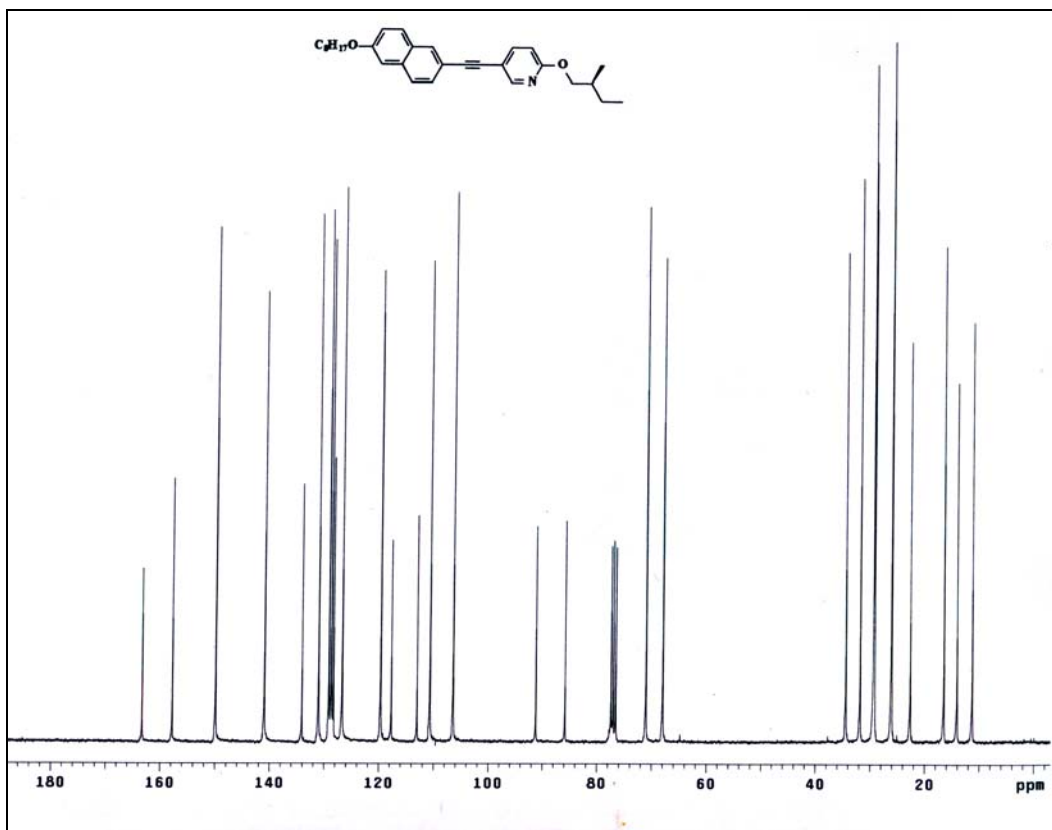


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final **26b**.

Na Figura 41, observamos a análise de RMN de hidrogênio do composto **27d**. Na faixa de 0,5 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios das cadeias alquilas, salientando um dubleto em 1,6 ppm referente aos hidrogênios do CH_3 vizinho ao centro estereogênico. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos vizinhos aos oxigênios, em 5,2 ppm um quadrupletto referente ao hidrogênio metínico do centro estereogênico e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

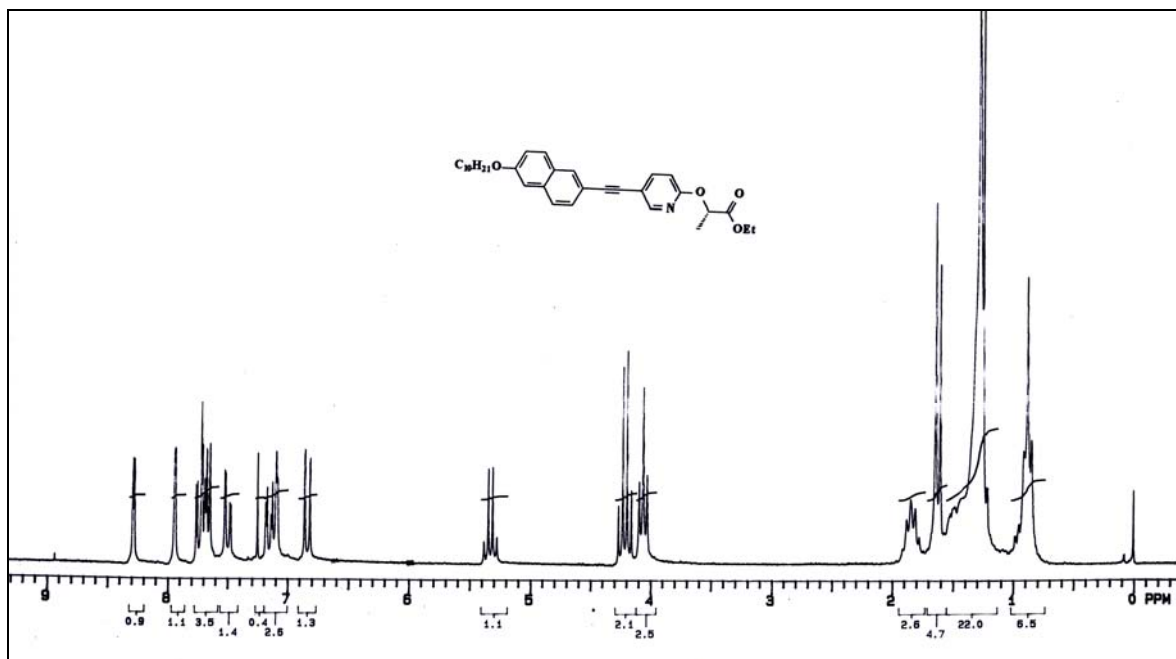


Figura 41. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final **27d**.

Na Figura 42, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **27d**. Na região de 0 a 40 ppm, os carbonos referentes às cadeias alquilas, na região de 60 a 75 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio. Salientando os dois sinais na região de 80-100 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla. Na faixa de 105 a 165 ppm observamos os sinais referentes aos carbonos dos três anéis aromáticos e em 172 ppm, o carbono referente à carbonila.

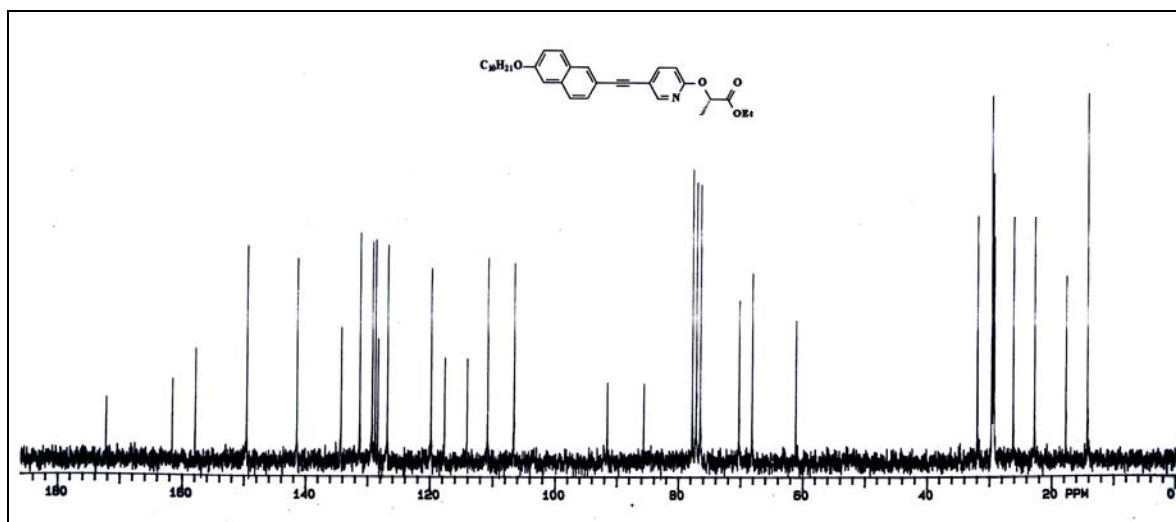


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final **27d**.

4.3.4 Análise do Comportamento Mesomórfico da Série 26a-d e do Composto 27d

Todos os compostos finais **26a-d** e **27d** foram submetidos á análises térmicas, calorimetria diferencial de varredura (DSC) e microscopia óptica, depois de submetidos a mais uma purificação para a retirada de qualquer tipo de impurezas provenientes de etapas anteriores, como fios de papéis de filtros ou algodão e de poeira. Os produtos foram recristalizados em etanol e filtrados em papel Millipore®. Realizou-se também análise de rotação óptica em todos os compostos com centro quiral.

O comportamento térmico de todos os naftiltolanos **26a-d** foram caracterizados por uma combinação de DSC e técnica de microscopia óptica térmica. Os resultados estão reunidos na Tabela 10. Os termogramas de DSC de **26a-d**, mostram que todas as amostras são estáveis termicamente e apresentam comportamento enantiotrópico. Temperaturas de transição de fase e valores de entalpia foram coletados da segunda corrida de aquecimento.

Tabela 10. Temperaturas de transição (°C) dos produtos heterotolanos **26a-d** e **27d** e valores de Entalpia (ΔH , kcal mol⁻¹).

| Prod. | R | K | S _E | S _A | I | | | |
|------------|---------------------------------|---|----------------|----------------|----------|---|----------|---|
| 26a | C ₇ H ₁₅ | • | 77 [3,4] | • | - | • | 92 [1,2] | • |
| 26b | C ₈ H ₁₇ | • | 66 [2,3] | • | 71 [1,5] | • | 97 [1,8] | • |
| 26c | C ₉ H ₁₉ | • | 67 [4,1] | • | - | • | 93 [1,5] | • |
| 26d | C ₁₀ H ₂₁ | • | 58 [4,8] | • | - | • | 94 [1,4] | • |
| 27d | C ₁₀ H ₂₁ | • | 32 | • | - | • | - | • |

Quando a amostra é resfriada do estado isotrópico, a mesofase esméctica A aparece, exibindo textura focal-cônica. A mesofase esméctica A enantiotrópica é exibida para todos os homólogos **26a-d**. Por exemplo, durante o aquecimento do composto **26a**, o mesmo entra na fase esméctica A a uma temperatura de 77 °C e no líquido isotrópico a 92 °C. O intervalo de temperatura de estabilidade desta

mesofase é de 15 °C. Os dois picos observados a 77 °C e a 92 °C são associados às transições **K** → **S_A** e **S_A** → **I**, respectivamente, durante o estudo microscópico.⁵³

Para o composto **26b**, em comparação à mesofase **S_A**, no resfriamento, é observado listras de um lado ao outro dos leques, as quais persistem por um longo tempo. Esta mudança é um indicativo de uma transição de fase Cristal **E** → Esmética **A**,⁵³ como é mostrado nas figuras abaixo.

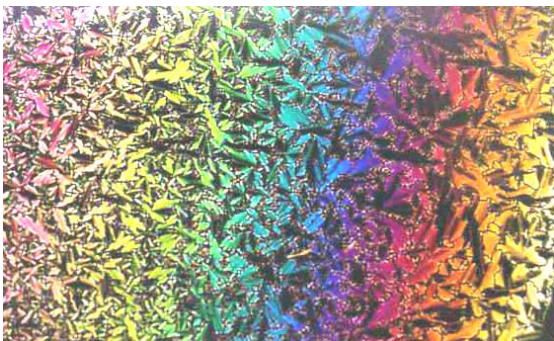


Figura 43. Esmética A quiral com textura focal-cônica da amostra **26b** no resfriamento (10x) a 86 °C.

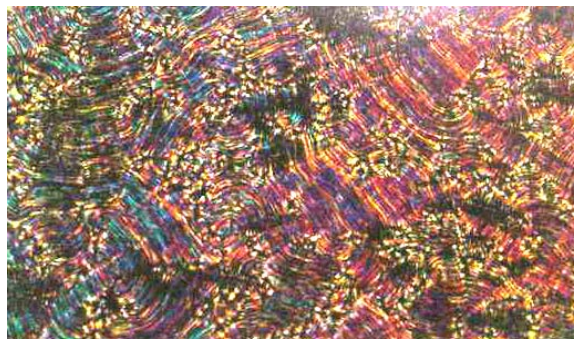


Figura 44. Mesofase Cristal E quiral da amostra **26b** no resfriamento (40x) a 68 °C.

Para os compostos **26c** e **26d**, o pico da transição térmica é mostrado abaixo do ponto de fusão - mesofase monotrópica. Os termogramas de DSC exibem apenas dois picos endotérmicos na corrida de aquecimento, confirmando assim a existência de mesofase cristal E monotrópica para estes dois compostos.

Os dados de DSC mostram a dependência das temperaturas de transição no número de átomos de carbono (n) na cadeia alquila terminal para a série **26a-d**, visualizado no Gráfico 3. Normalmente, alterações de temperatura devido ao fenômeno par-ímpar das transições cristal - esmética A e esmética A - isotrópico são observadas.

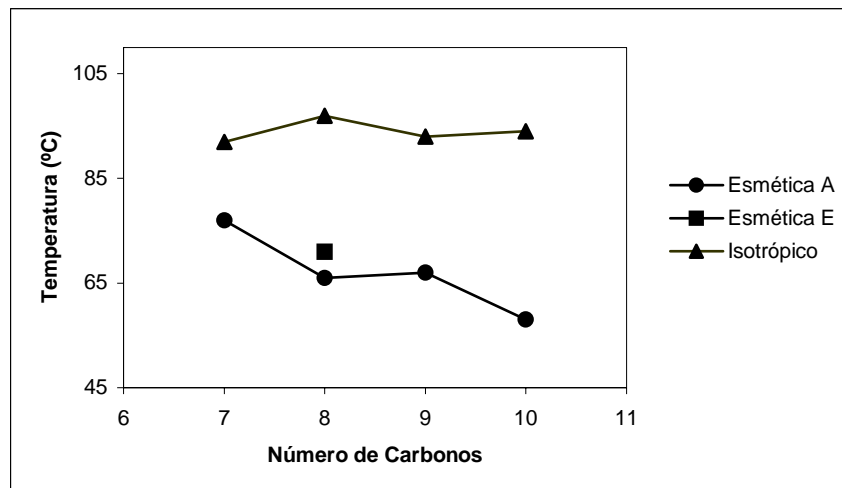


Gráfico 3. Comportamento mesomórfico da série homóloga **26a-d**.

Quando o número de carbonos n aumenta, a faixa de existência da esmética A aumenta. Os pontos de fusões da série homóloga diminuem seguindo o efeito par-ímpar, mas o efeito é menos pronunciado para as temperaturas de clareamento. Uma exceção é o composto **26b**, o qual possui uma fase cristal E. Entretanto, se for considerado a faixa da mesofase como um resultado da soma da esmética A e cristal E, então o efeito par-ímpar também é observado.

Uma larga faixa de existência da mesofase esmética A ($\Delta T_{SA-I} = 36$ °C) é exibida pelo composto **26d**, e uma menor faixa ($\Delta T_{SA-I} = 15$ °C) é exibida para o composto **26a**, como é mostrado no Gráfico 4. O aumento da estabilidade da mesofase esmética desta série depende do aumento do comprimento da cadeia terminal. Isto está relacionado com um reconhecimento molecular onde dois tipos de interações podem ser propostos. Logo, quando n aumenta, as interações núcleo-núcleo e cadeia-cadeia tornam-se mais favoráveis. Num nível molecular, dois domínios são criados com consideráveis diferenças de caráter polar.⁶⁰

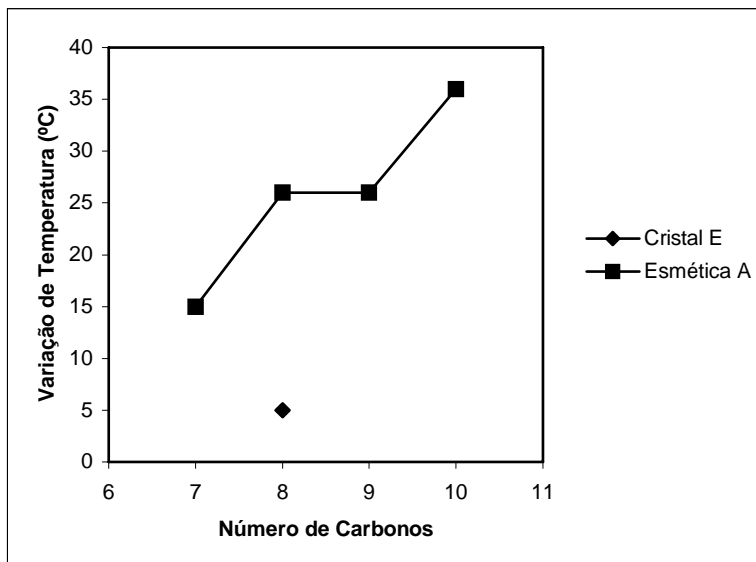
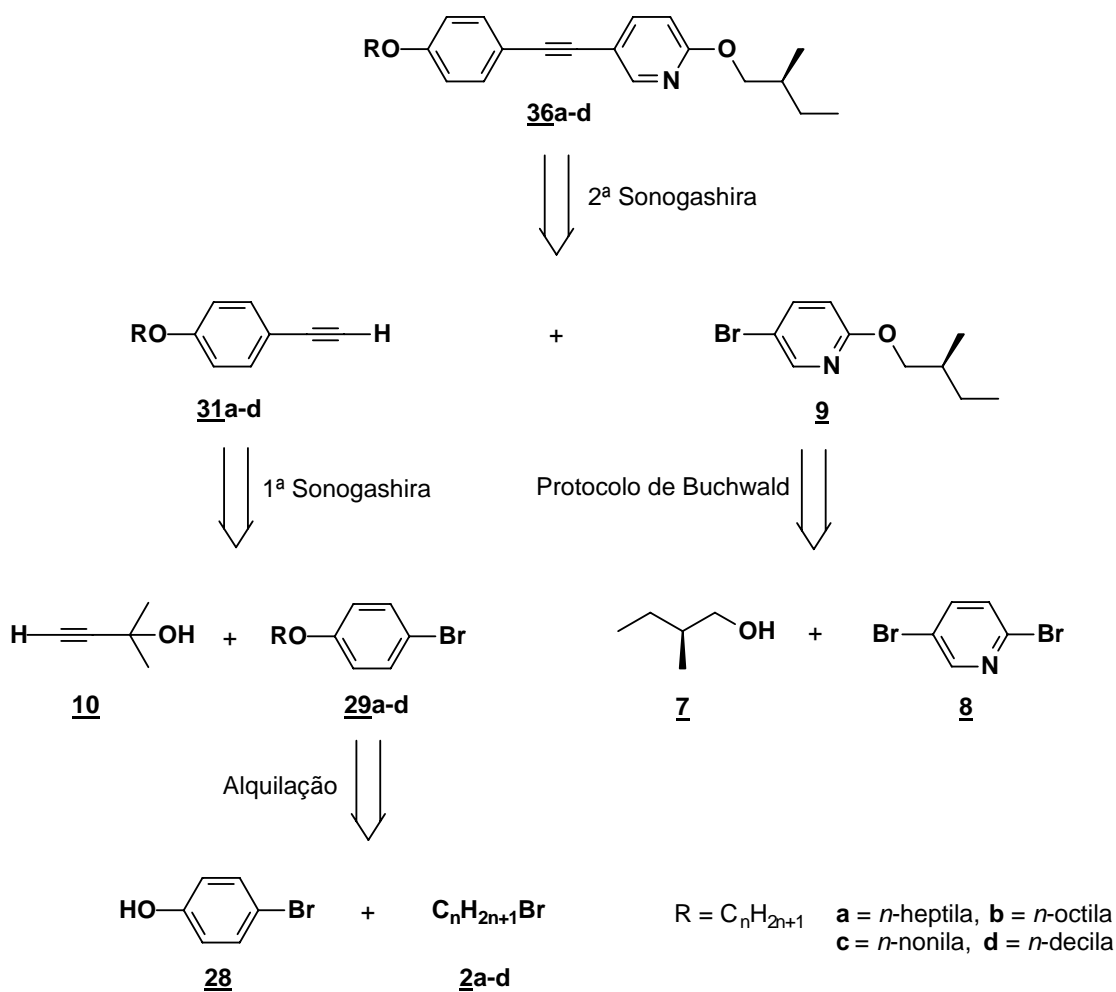


Gráfico 4: Faixas de existência das mesofases na série **26a-d**.

Para o composto **27d**, possuindo uma ramificação quiral derivada do lactato de etila, o DSC e a análise de microscópio revelam que a amostra é estável sob aquecimento. A temperatura do ponto de fusão e o valor de entalpia foram coletados na segunda corrida de aquecimento. Os valores são 32 °C e 5,7 kcal mol⁻¹, respectivamente. Entretanto, o novo composto sintetizado não mostrou comportamento mesomórfico. A ausência de propriedade líquida-cristalina faz dele um bom candidato para estudos de misturas dopantes líquido-cristalinas em sistemas com mesofase esmética C ferroelétrica.

4.4. Síntese da Série Homóloga 36a-d e dos Compostos 37d e 38d

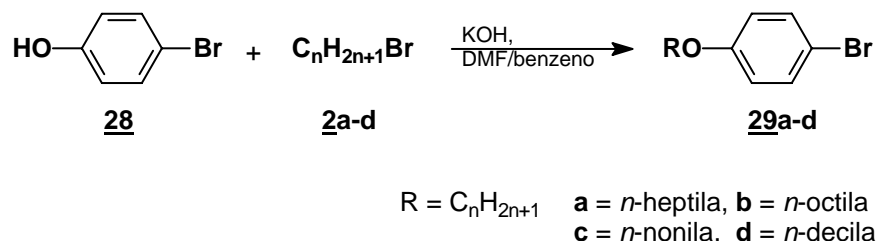
Na literatura, existe muitos compostos contendo em sua estrutura, compostos líquidos-cristalinos contendo em seu núcleo rígido grupos tolanos.⁶⁴ Para efeito de comparação entre núcleos mesogênicos contendo anéis benzeno e naftaleno, realizou-se a síntese de *N*-heterotolanos trocando-se em seu núcleo rígido o grupo naftiltolano pelo piridiltolano. A síntese também procedeu com uma metodologia convergente similar a síntese da série naftiltolano **26a-d**, de acordo com o Esquema XVI. A desconexão inicia com o acoplamento de Sonogashira entre os intermediários **31a-d** e **9**. Os intermediários alcinos terminais **31a-d** são obtidos através de outro acoplamento de Sonogashira, enquanto que **9**, é obtido através do Protocolo de Buchwald, como descrito anteriormente.



Esquema XVI. Análise retrossintética da série homóloga **36a-d**.

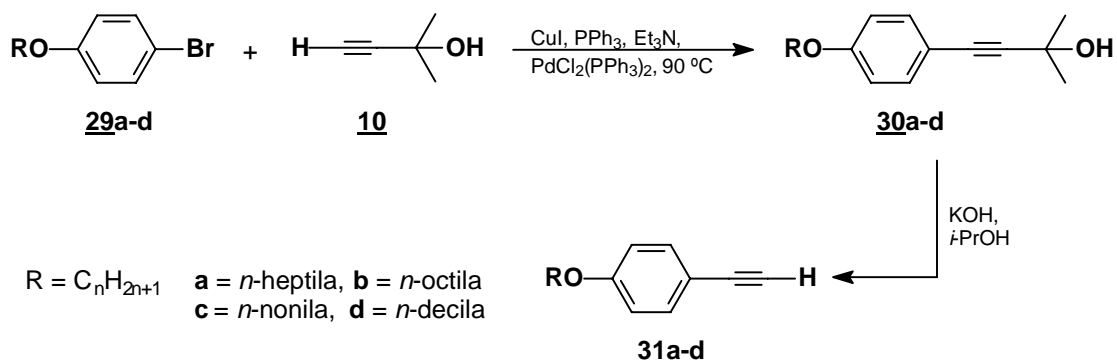
4.4.1 Síntese dos Alcinos Intermediário 31a-d

A síntese da série homóloga inicia-se com a obtenção dos compostos alcinos terminais **31a-d**, como mostra o Esquema XVII. Para isso, primeiramente fez-se uma reação de alquilação utilizando-se KOH como base e DMF/benzeno como solvente. Os produtos alquilados **29a-d** foram obtidos com rendimento na faixa de 90 a 95%. Os líquidos obtidos foram purificados por destilação fracionada a pressão reduzida e utilizados na próxima etapa.



Esquema XVII. Síntese dos intermediários **29a-d**.

A seguir, procedeu-se o primeiro acoplamento de Sonogashira²⁷ entre os brometos alquilados e Mebinol. Utilizando-se trietilamina como base e solvente, iodeto de cobre(I) e cloreto de *bis*(trifenilfosfina) de paládio(II) como catalisadores, trifenilfosfina como ligante e aquecimento, os produtos **30a-d** foram obtidos com rendimentos entre 75 e 85%. A próxima etapa foi a reação de desproteção⁴⁶ dos alcinos protegidos, utilizando-se KOH e isopropanol. Os alcinos terminais **31a-d** foram obtidos com rendimentos de 70-80%, de acordo com o Esquema XVIII.



Esquema XVIII. Síntese dos alcinos terminais **31a-d**.

As Figuras 45 e 46 mostram os espectros de RMN de hidrogênio e de carbono do composto **31d**. Na Figura 45, podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm, estão representados os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 3 ppm, o singlete referente ao H da ligação tripla, em 4 ppm, o sinal referente aos hidrogênios CH₂O, e na região de 7,0 a 8,0 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

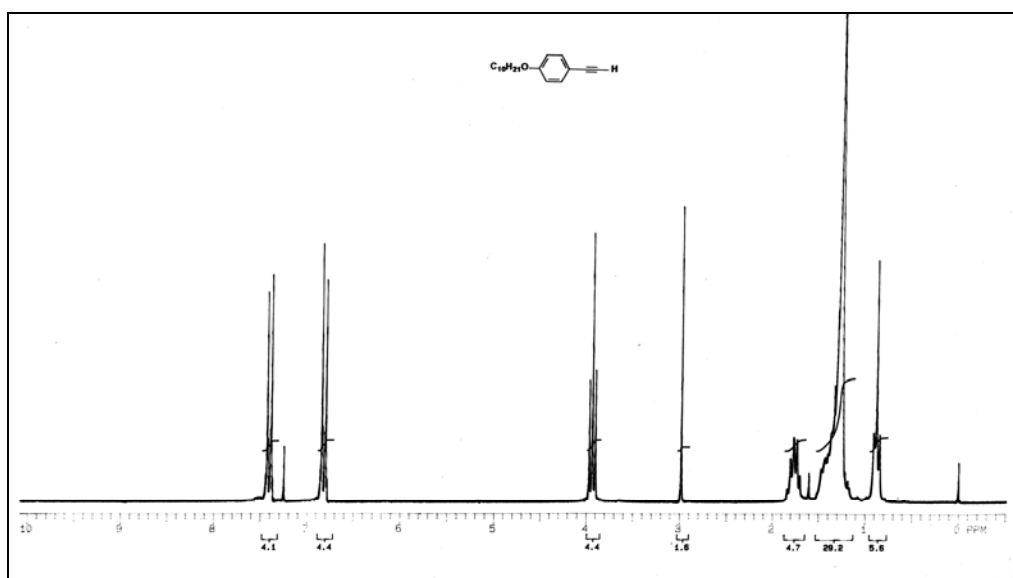


Figura 45. Espectro de RMN ¹H de 200 MHz em CDCl₃ do intermediário **31d**.

Na Figura 46, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **31d**. De 0 a 40 ppm, os carbonos referentes às cadeias alquila, na região de 70 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio. Salientando os dois sinais na região de 78-84 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 105 a 165 ppm, os carbonos referentes aos anéis aromáticos, confirmando a obtenção do composto alvo.

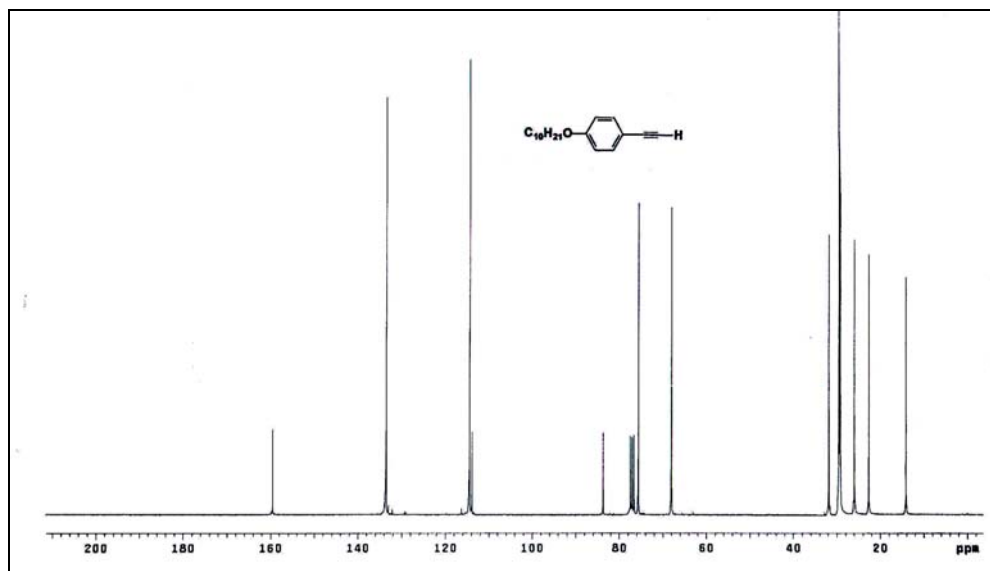
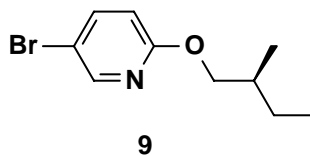


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do intermediário **31d**.

4.4.2 Síntese dos Intermediários Halogenetos **9**, **33** e **35**

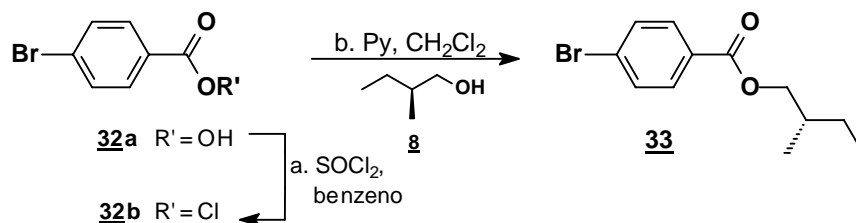
Com os intermediários alcinos terminais em mãos, iniciou-se a síntese dos intermediários bromados.

A síntese do brometo **9** já foi descrita e discutida anteriormente,⁵⁷ na síntese da série homóloga *N*-heterotolano **13a-d**.



Cabe salientar, que para efeito comparativo da série homóloga em relação à cadeia lateral, resolveu-se sintetizar os compostos finais **37d** e **38d**. Como os compostos da série homóloga são éteres quirais, sintetizou-se dois compostos onde a cadeia lateral é um éster. O produto **37d** pertence à série tolano e o produto **38d** à série *N*-heterotolano derivado do clonnicotínico. As metodologias de síntese desses compostos foram similares à série **36a-d**.

Para a obtenção do intermediário **33**, partiu-se para a metodologia de formação de ésteres pelo uso de cloreto de tionila, mostrada no Esquema XIX. O cloreto de tionila (SOCl_2) converte o ácido à cloreto de acila. Dessa maneira, a reação de substituição nucleofílica torna-se muito mais rápida, já que os cloretos de acilas são mais reativos que os ácidos carboxílicos na presença de álcoois. O composto desejado foi obtido com a reação entre dois reagentes comerciais, o ácido 4-bromobenzóico (**32**) e o álcool (*S*)-(-)-2-metil-1-butanol (**8**). Obteve-se o produto alvo com rendimento de 50% e $[\alpha]_D^{20}$ igual a +0,728 (1, CH_2Cl_2).



A Figura 47 mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **33**. Podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da molécula. Na região de 1 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 4 ppm, o sinal referente aos hidrogênios do metileno vizinho ao oxigênio e na região de 7 a 8 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático.

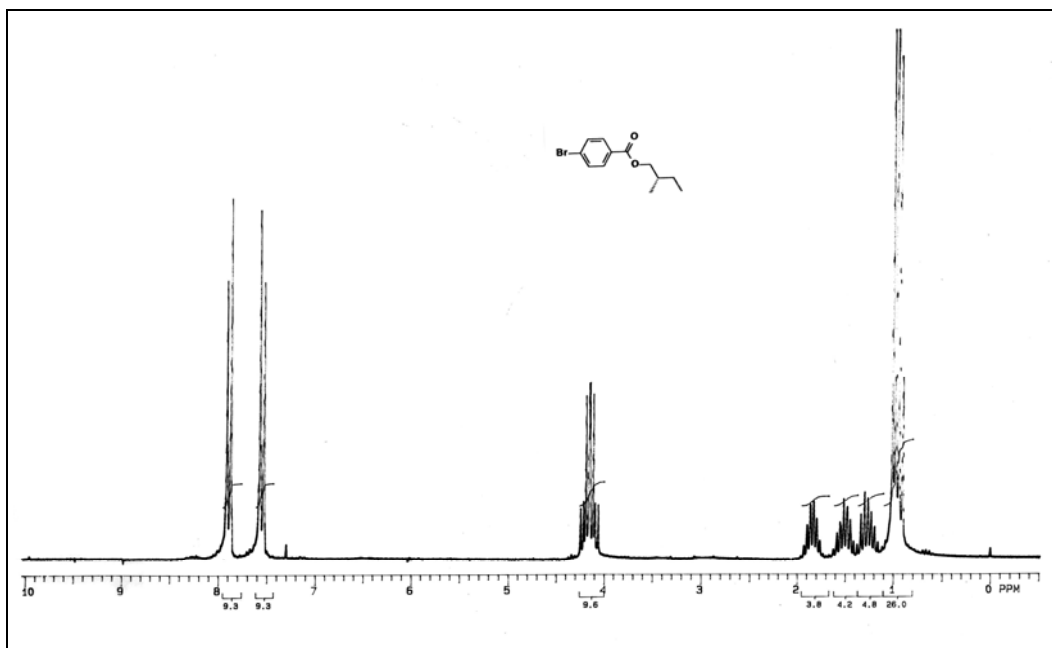
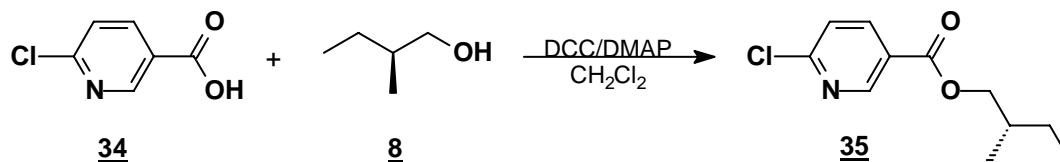


Figura 47. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do intermediário **33**.

Na síntese do éster **35**, utilizou-se o protocolo de esterificação via DCC como agente desidratante e DMAP como catalisador em diclorometano.⁴⁸ A reação de esterificação entre o ácido 6-cloronicotínico (**34**) e o álcool (S)-(-)-2-metil-1-butanol (**8**) ficou sob agitação por uma noite à temperatura ambiente e o sólido formado foi descartado. O líquido restante foi evaporado e o sólido obtido, recristalizado em etanol. O produto nicotinato **35** foi obtido com rendimento de 40% e $[\alpha]_D^{20}$ igual a + 13 (1, CH_2Cl_2), como mostra o esquema XX.



Esquema XX. Síntese do éster nicotínico **35**.

A Figura 48 mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **35**. Podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia alquila. Na região de 4 ppm, o sinal referente aos hidrogênios do metileno vizinho ao oxigênio e na região de 7 a 9 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios do anel piridínico.

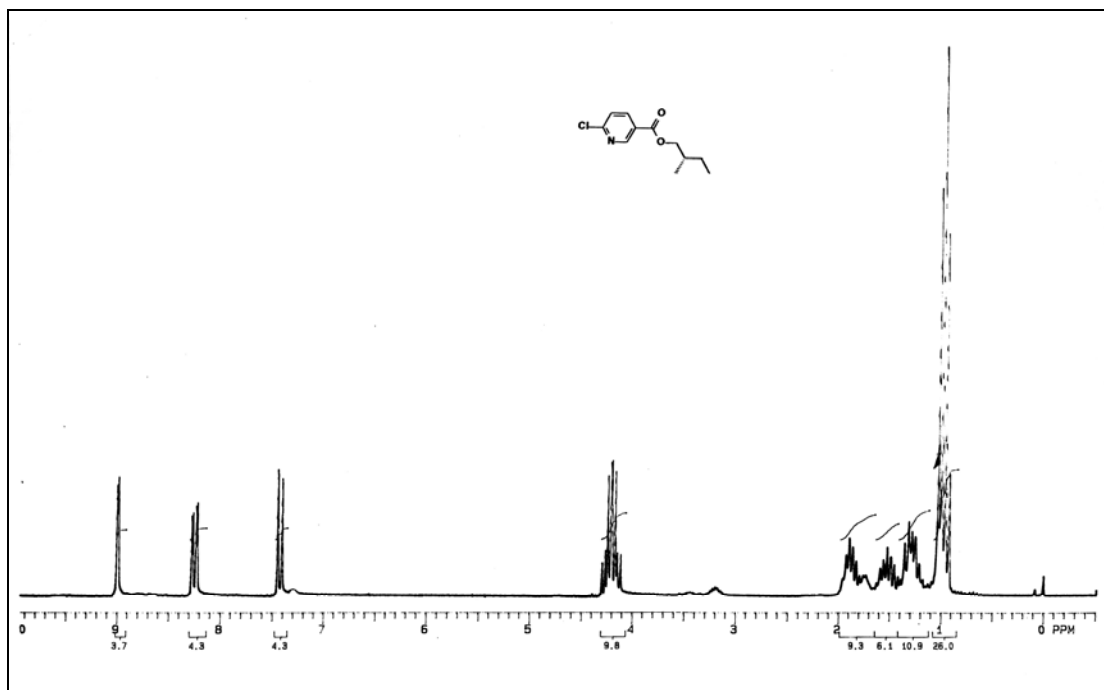
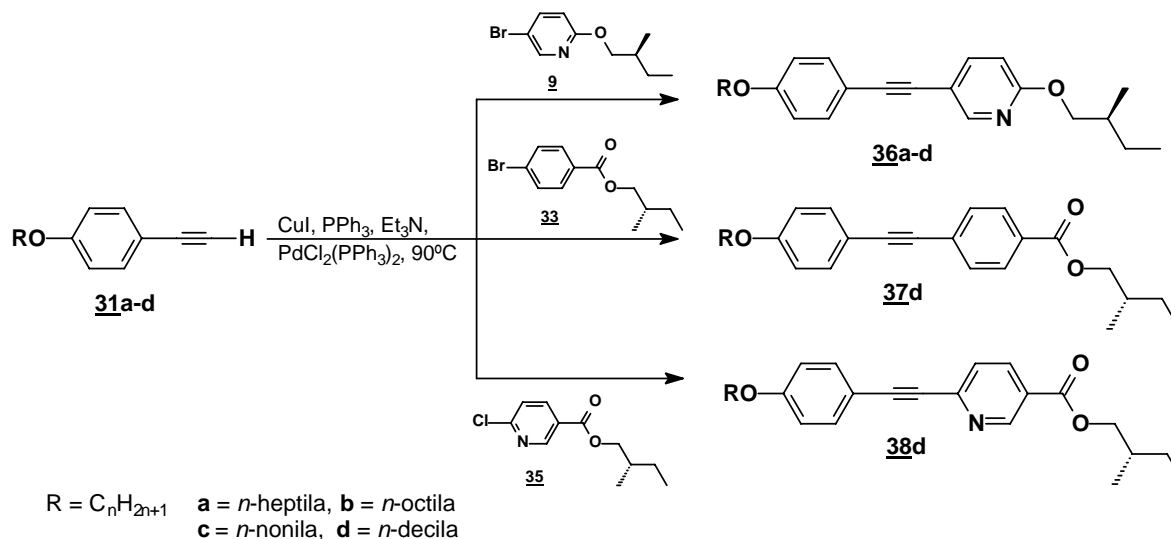


Figura 48. Espectro de RMN ¹H de 200 MHz em CDCl₃ do intermediário **35**.

4.4.3 Síntese dos Compostos Finais 36a-d, 37d e 38d

Finalizada a síntese de todos os intermediários, alcinos terminais e halogenetos, para a obtenção dos compostos finais, basta realizar o segundo acoplamento de Sonogashira,²⁷ conforme mostra o Esquema XXI abaixo.



Esquema XXI. Síntese dos compostos finais.

Para a síntese dos compostos **36a-d**, o segundo acoplamento de Sonogashira entre o brometo **9** e os alcinos terminais **31a-d**, foi completado com sucesso para a elaboração da série homóloga. Os *N*-heterotolanos **36a-d** foram obtidos na faixa de 45-60% de rendimento como um sólido amarelo claro depois de purificado por coluna cromatográfica e recristalizados em etanol.

Para explorar o potencial das cadeias terminais, éter ou éster, foi realizado a síntese dos composto quirais **37d** e **38d**. Foi selecionado o alcino terminal **31d** descrito no esquema XVIII para acoplar com o brometo **33** e o cloreto **35** sob condições de Sonogashira. Portanto, nessas mesmas condições, o tolano **37d** e o *N*-heterotolano **38d** foram obtidos com 75% e 65% de rendimento e $[\alpha]_D^{20} = +3$ (1, CH₂Cl₂) e $[\alpha]_D^{20} = +2$ (1, CH₂Cl₂), respectivamente. Todos os compostos tolanos e *N*-heterotolanos foram caracterizados por RMN.

Na Figura 49, observamos os sinais referentes aos hidrogênios da amostra **36c**. Na região de 1 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios das

cadeias alquilas. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos vizinhos ao oxigênio, e na região de 6,5 a 8,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

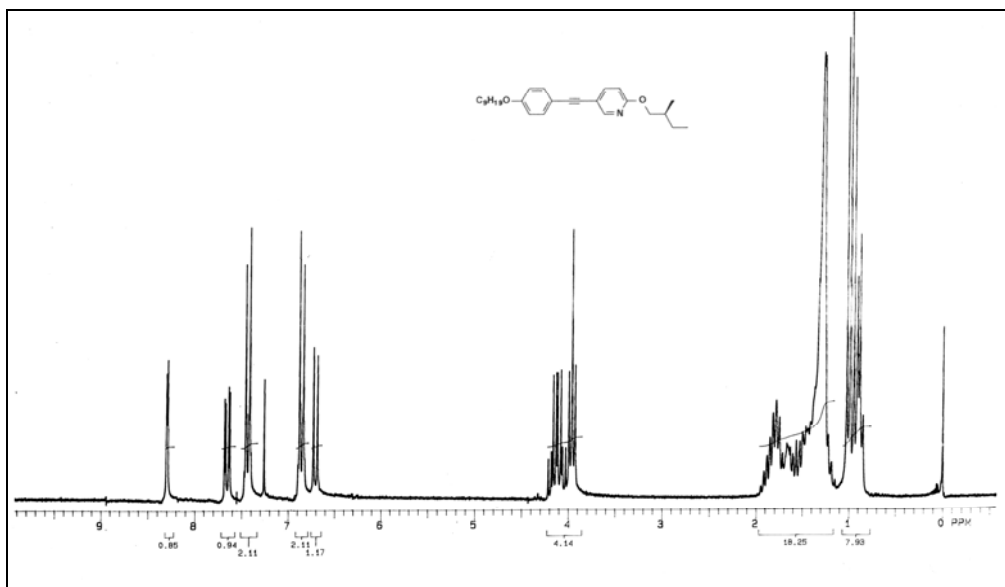


Figura 49. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final **36c**.

Na Figura 50, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **36c**. Na região de 0 a 40 ppm, estão apresentados os carbonos referentes às cadeias alquilas, na região de 70 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio. Salientando os dois sinais na região de 80-100 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 110 a 165 ppm, os carbonos referentes aos anéis aromáticos, confirmando a obtenção do composto alvo.

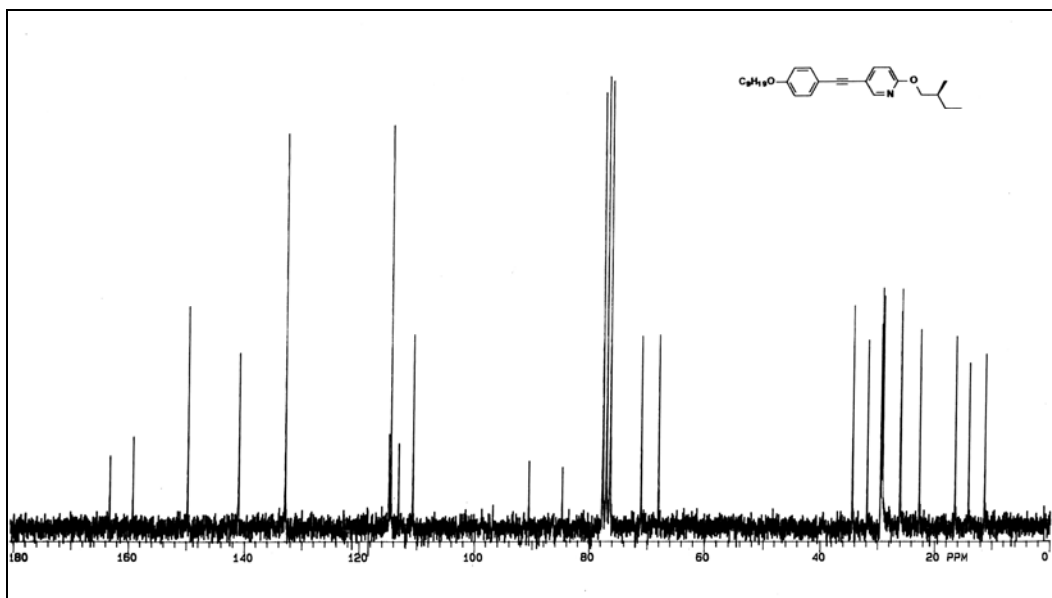


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final **36c**.

A Figura 51, mostra a análise de RMN de hidrogênio do composto **37d**. Podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios das cadeias alquílias. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios metílenos vizinhos ao oxigênio, e na região de 6,5 a 8 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

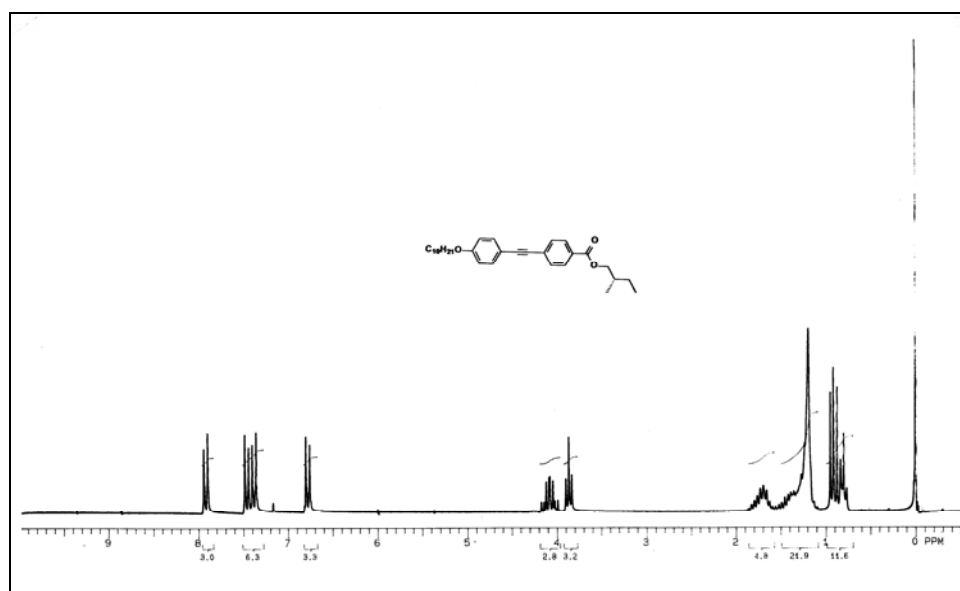


Figura 51. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final **37d**.

Na Figura 52, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **37d**. Na região de 0 a 40 ppm, estão apresentados os carbonos referentes às cadeias alquilas, na região de 70 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio. Salientando os dois sinais na região de 80-100 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 110 a 190 ppm, os carbonos referentes aos anéis aromáticos, confirmando a obtenção do composto alvo.

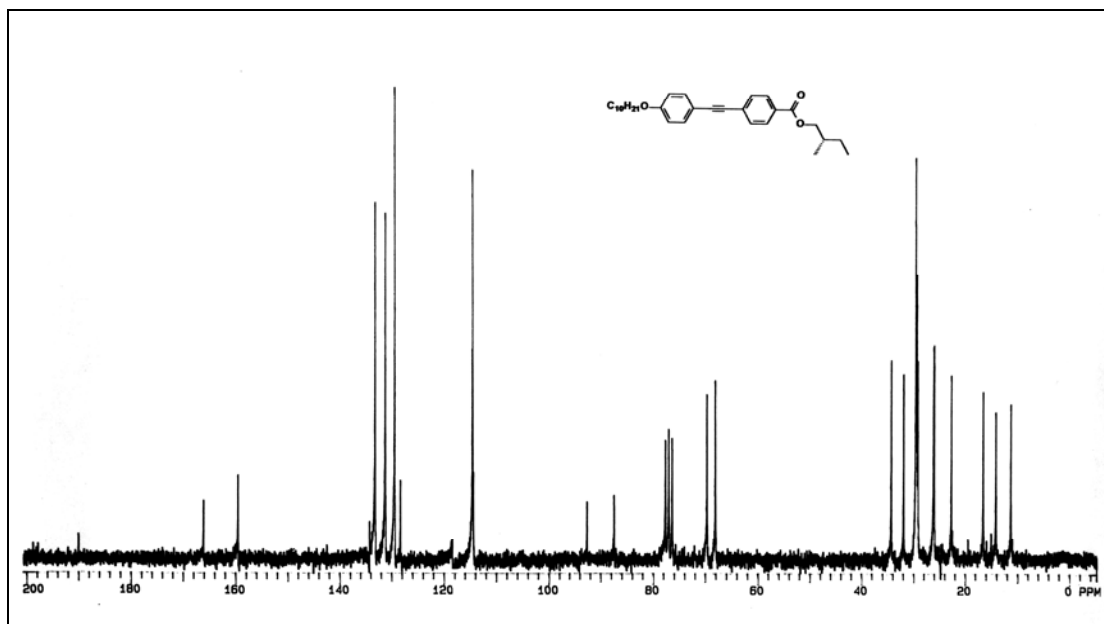


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final **37d**.

A Figura 53, mostra o espectro de hidrogênio do composto **38d**. Podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios da amostra. Na região de 1 a 2 ppm, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios das cadeias alquilas. Na região de 4 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos vizinhos ao oxigênio, e na região de 6,5 a 9,5 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

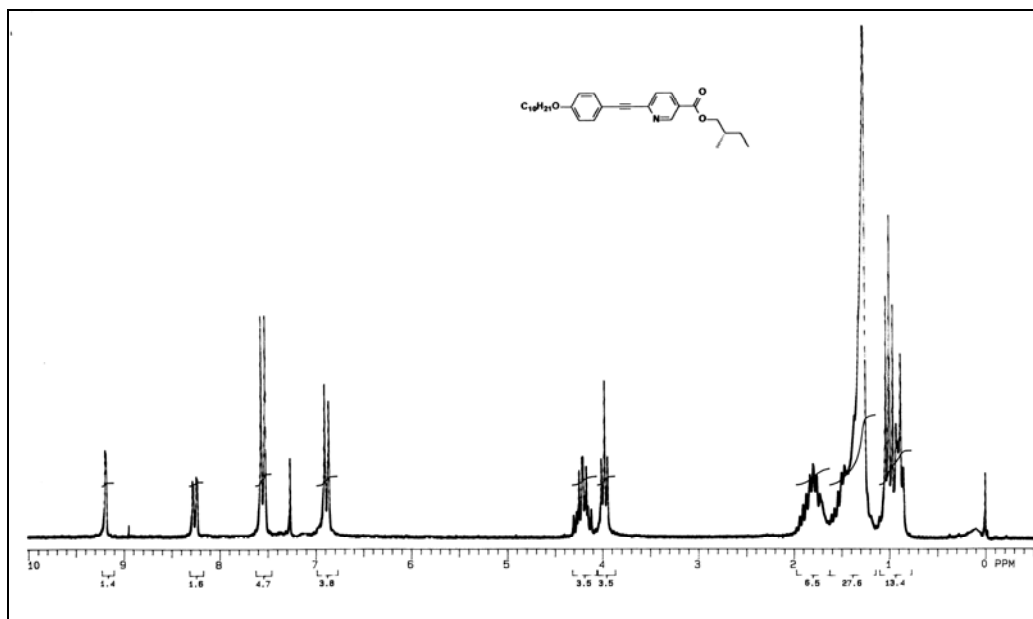


Figura 53. Espectro de RMN ^1H de 200 MHz em CDCl_3 do composto final **38d**.

Na Figura 54, podemos observar os sinais referentes aos carbonos do composto **38d**. Na região de 0 a 40 ppm, estão apresentados os carbonos referentes às cadeias alquílicas, na região de 70 ppm, os carbonos vizinhos ao oxigênio, Saliendo os dois sinais na região de 80-100 ppm referentes aos carbonos da ligação tripla, e de 110 a 165 ppm, os carbonos referentes aos anéis aromáticos, confirmando a obtenção do composto alvo.

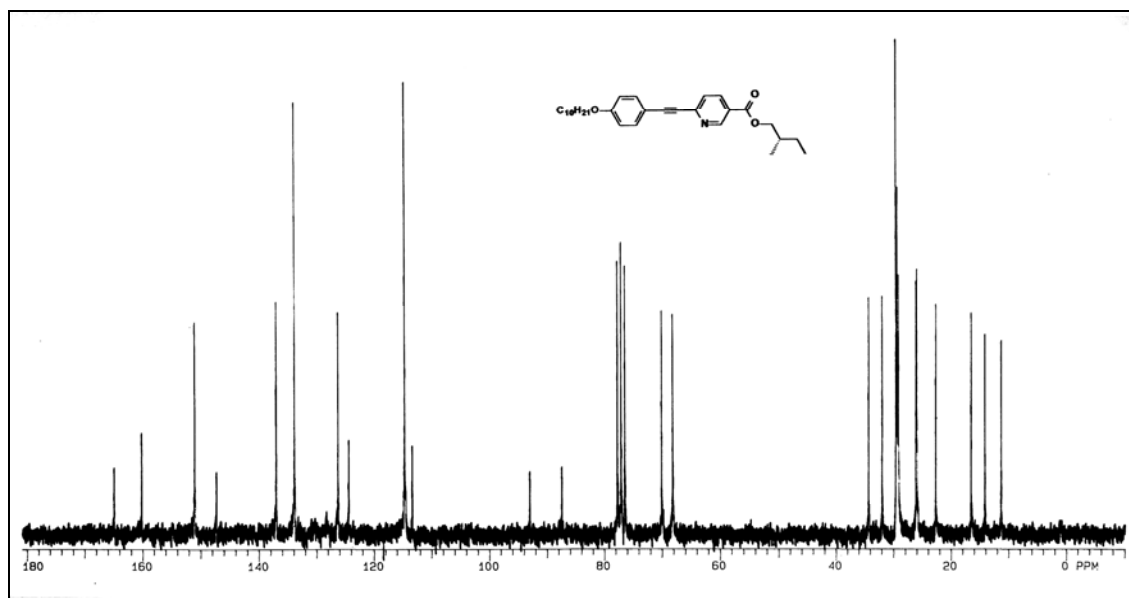


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C de 50 MHz em CDCl_3 do composto final **38d**.

4.4.4 Análise Térmica da Série 36a-d e dos Compostos 37d e 38d

Os compostos **13a-d** ainda foram submetidos às análises térmicas, por calorimetria de varredura diferencial (DSC) e microscopia óptica, depois de submetidos a mais uma purificação para a retirada de qualquer tipo de impurezas provenientes de etapas anteriores, como fios de papéis de filtros ou algodão e de poeira. Os produtos foram recristalizados em etanol ou filtrados em papel Millipore®. Também realizou-se análise de rotação óptica em todos os compostos com centro quiral.

O comportamento térmico de todos os produtos finais **36a-d**, **37d** e **38d** foram caracterizados por uma combinação de DSC e técnica de microscopia óptica térmica. Os resultados estão reunidos na Tabela 11 e nos gráficos abaixo. Os termogramas de DSC de **36a-d** e **37d**, mostram que todas as amostras são estáveis termicamente e apresentam comportamento enantiotrópico e monotrópico. Temperaturas de transição de fase e valores de entalpia foram coletados da segunda corrida de aquecimento e resfriamento.

Tabela 11: Temperaturas de transições (°C) dos produtos heterotolanos **36a-d**, **37d**, **38d** e valores de Entalpia (ΔH , kcal mol⁻¹).

| Entrada | Temperaturas de Transição de Fase (°C) | | Valores de Entalpia | |
|------------|---|--|---------------------|-------------------------|
| | Aquecimento | | Fusão ^a | Isotrópico ^b |
| | Resfriamento | | | |
| 36a | K ₁ 34,9 K ₂ 39,9 S _A 49,2 K 34,6 S _A 43,2 | | 0,64 | 0,78 |
| 36b | K 22,1 S _C 46,0 S _A 55,2 K ₁ 1,5 K ₂ 9,0 S _C 41,0 S _A 48,6 | | 1,32 | 1,54 |
| 36c | K 25,2 S _C 39,4 S _A 53,7 K -2,2 S _C 34,5 S _A 48,1 | | 4,76 | 1,44 |
| 36d | K 45,4 S _A 56,4 K 16,5 (S _C) 37,9 S _A 51,6 | | 6,60 | 1,93 |
| 37d | K 53,5 (S _C) 55,2 S _A 59,5 K 37,5 S _A 55,6 | | C | 0,4 |
| 38d | K 71,6 K 53,2 | | - | 11,4 |

^a Valores de Entalpia determinados da fase cristal para a esmética A para **36a** e **36d** e esmética C **36b** e **36c**. ^bValores de Entalpia determinados da fase isotrópica para a fase S_A ^cValor não determinado. K₁ e K₂ = fase cristal, S_C = Fase Esmética C, S_A = Fase Esmética A.

As texturas das mesofases⁵³ foram identificadas pelas observações feitas no microscópio de luz polarizada. No resfriamento das amostras, o líquido isotrópico dos *N*-heterotolanos **36a-d** forneceram fase esméctica A quiral, o qual mostrou uma textura típica focal cônica, como é mostrado nas Figuras 55 e 56. A mesofase esméctica A enantiotrópica é exibida para todos os homólogos **36a-d**. Por exemplo, durante o aquecimento do composto **36a**, o mesmo entra na fase esméctica A a uma temperatura de 39,9 °C e no líquido isotrópico a 49,2 °C. A faixa de temperatura de existência desta mesofase é de 9 °C. Os dois picos observados a 39,9 °C e a 49,2 °C são associados às transições $K \rightarrow S_A$ e $S_A \rightarrow I$, respectivamente, durante o estudo microscópico.⁵³

Para os compostos **36a** e **36b**, é observado ainda, transições cristal-cristal, abaixo do ponto de fusão das amostras. No primeiro caso, esta transição aparece apenas no aquecimento e no segundo caso, aparece apenas no resfriamento. Este é um comportamento anômalo encontrado nesta série homóloga.

Para os compostos **36b**, **36c** e **36d**, observamos também o aparecimento da mesofase esméctica C no aquecimento e no resfriamento, o qual mostrou uma textura típica focal-cônica. Por exemplo, durante o aquecimento do composto **36b**, o mesmo apresenta fase esméctica C a uma temperatura de 22,1 °C e esméctica A a 46,0 °C. A faixa de temperatura de existência desta mesofase é de 24 °C. Os dois picos observados no termograma a 22,1 °C e a 46,0 °C são associados às transições $K \rightarrow S_C$ e $S_C \rightarrow S_A$, respectivamente. Porém, cabe salientar que para a amostra **36d**, o aparecimento da mesofase esméctica C foi monotrópica, enquanto que nos outros dois casos observou-se comportamento enantiotrópico.



Figura 55. Esméctica A quiral com textura focal-cônica da amostra **36a** no resfriamento (10x), a 50 °C.

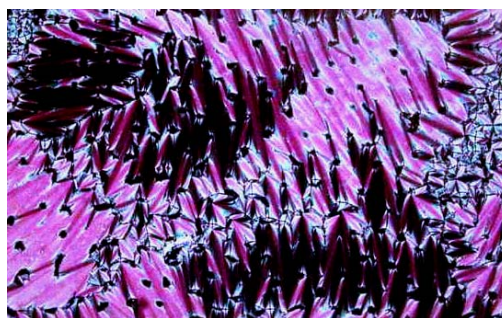


Figura 56. Esméctica A com textura focal-cônica da amostra **36b** no aquecimento (10x), a 48 °C.

Os dados de DSC mostram a dependência das temperaturas de transição no número de átomos de carbono (n) na cadeia alquila terminal para a série **36a-d**, visualizado no Gráfico 5. Normalmente, alterações de temperatura devido ao fenômeno par-ímpar das transições cristal - esmética A e esmética A - isotrópico são observadas.

Quando o número de carbonos n aumenta, a estabilidade térmica da mesofase esmética A aumenta. Os pontos de fusões da série homóloga alteram seguindo o efeito par-ímpar, mas o efeito é menos pronunciado para as temperaturas de clareamento.

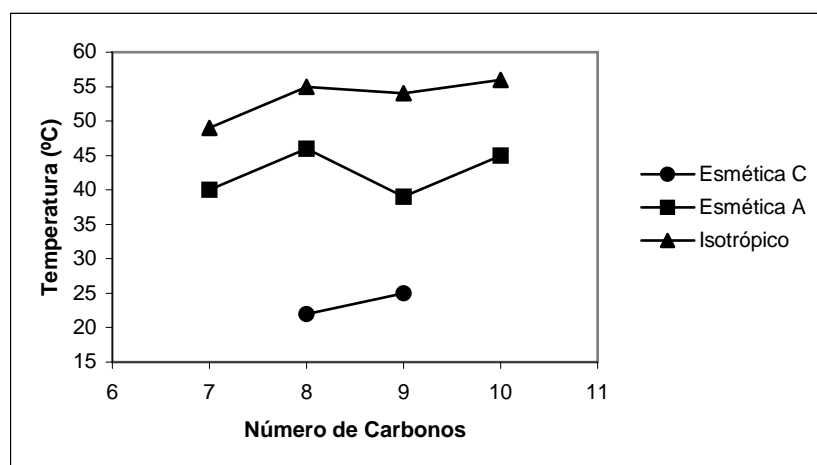


Gráfico 5. Comportamento mesomórfico da série homóloga **36a-d**.

O Gráfico 6 mostra um comportamento anômalo relacionado ao aparecimento da mesofase esmética C enantiotrópico para os compostos **36b**, **36c** e monotrópico para o **36d**. Pois, conforme discutido na literatura,^{54,55} quanto maior o número de carbonos na ramificação linear, mais ordenado seria o empacotamento das moléculas, favorecendo o aparecimento da fase mais ordenada esmética C, o que é contrário ao que a série homóloga mostra.

O mesmo comportamento anômalo é mostrado para a mesofase esmética A, pois enquanto a faixa de temperatura de existência aumenta do composto **36a** ao **36c**, há um decréscimo para o composto **36d**.

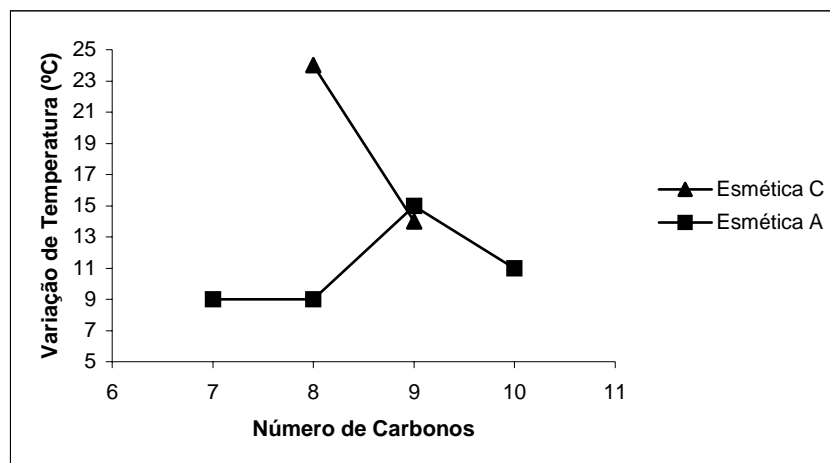


Gráfico 6. Existência de temperatura das mesofases da série **36a-d**.

O composto tolano **37d**, o qual possui uma ramificação quiral éster, sob análise de DSC e de microscopia óptica de luz polarizada revelou ser uma amostra estável sob aquecimento. E que apresentou comportamento mesomórfico semelhante à série homóloga **36a-d**, com as mesmas fases de transição. No resfriamento da amostras, o líquido isotrópico do tolano **37d** forneceu fases esméctica A quiral e mesofase esméctica C quiral, ambas mostraram textura típica focal cônica. Se comparada com a amostra **36d** da série isóloga, podemos observar que os valores de temperatura das transições são mais elevadas, além de apresentar uma mesofase esméctica C enantiotrópica.

Para o composto **38d**, um *N*-heterotolano, com o átomo de nitrogênio na posição 3, possuindo uma ramificação quiral éster, as análises de DSC e microscopia óptica de luz polarizada revelam que a amostra é estável termicamente. A temperatura do ponto de fusão e o valor de entalpia foram coletados na segunda corrida de aquecimento. Os valores são 71,6 °C e 5,7 kcal mol⁻¹, respectivamente. Entretanto, o novo composto sintetizado não mostrou comportamento mesomórfico. A ausência de propriedades líquido-cristalinas faz dele um bom candidato para estudos de misturas dopantes líquido-cristalinas favorecendo uma mesofase esméctica C quiral.

4.5 Comparação das Propriedades Mesomórficas das Séries Sintetizadas

Com todas as séries heterotolano sintetizadas e caracterizadas, é possível efetuar estudos comparativos entre as temperaturas de transição, bem como seu comportamento mesomórfico frente às modificações existente entre elas.

Comparando o ponto de fusão de todas as séries homólogas sintetizadas, podemos observar que os compostos com menor temperatura de transição são aqueles da série **36a-d**, seguido da série **26a-d**, da **13a-d** e finalmente da **19a-d**. Cabendo salientar que a série homóloga que apresentou maior influência da variação do número de carbonos na ramificação linear foi a série dos compostos **19a-d**, como está mostrado no Gráfico 7.

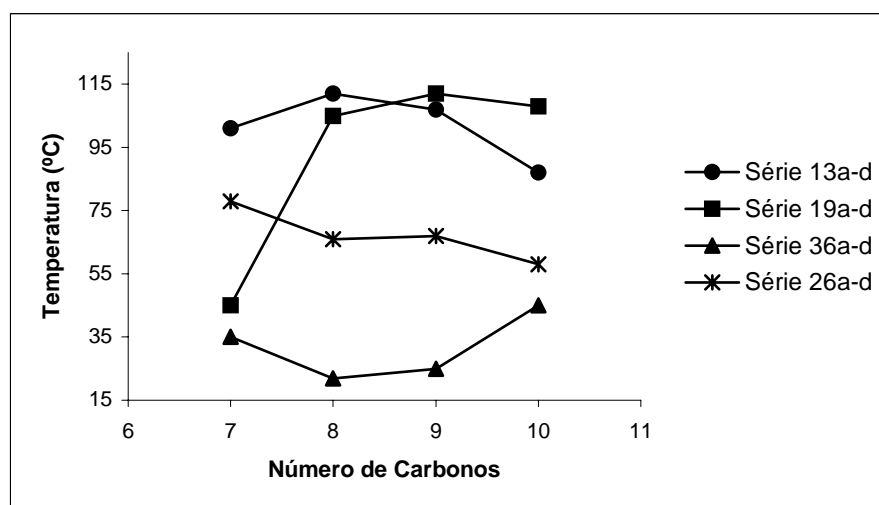


Gráfico 7. Ponto de Fusão das Séries Homólogas.

Dentre todas as séries estudadas, três apresentaram comportamento líquido-cristalino, a série **19a-d** não apresentou mesofase. Efetuada toda a caracterização mesomórfica, a mesofase encontrada em comum nas três séries líquido-cristalina foi a fase esméctica A. Por isso, é possível realizar observações comparativas desta mesofase encontrada.

Comparando-se as séries homólogas líquido-cristalinas, podemos observar no caso da mesofase esméctica A, as temperaturas de transição são maiores para

os compostos da série **13a-d**, seguido da **26a-d**, e a que possui menores temperaturas é a série homóloga **36a-d**, como é mostrado no Gráfico 8.

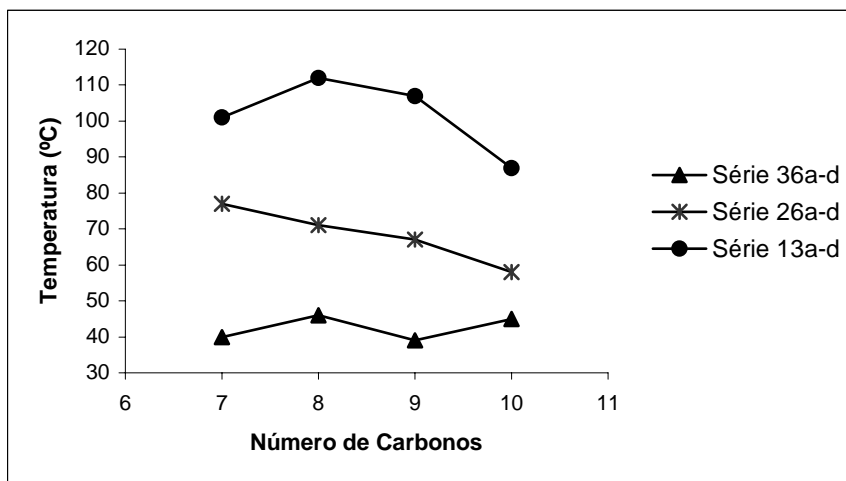


Gráfico 8. Comparação das Temperaturas da Esmética A.

Com relação à faixa de temperatura de existência da mesofase esmética A, a comparação segue a mesma tendência. Com a série homóloga **36a-d** com menor existência, seguida da **26a-d**. E a série homóloga **13a-d** com maiores faixas de existência de mesofase, bem como mostrou uma maior dependência do número de carbonos da ramificação terminal, mostrada no Gráfico 9.

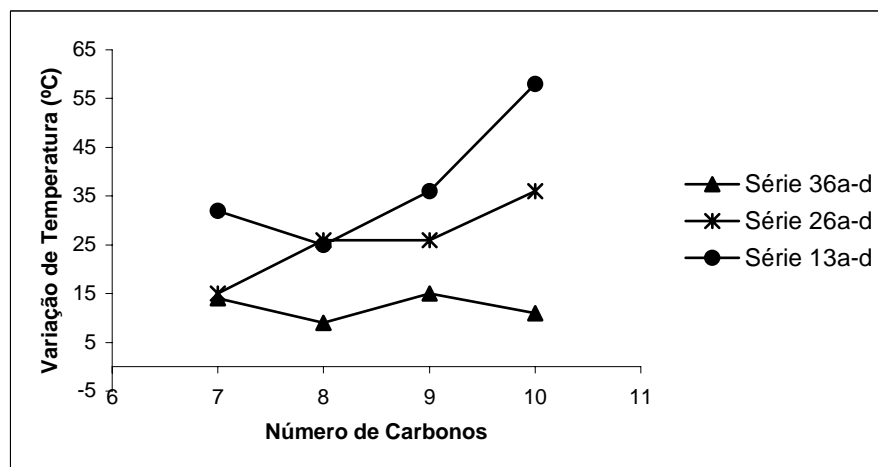


Gráfico 9. Comparação da Existência da Esmética A.

De acordo com o Gráfico 10, onde foram representados os valores do ponto de clareamento das séries homólogas líquido-cristalinas, podemos observar que

segue a mesma tendência descrita acima. Com ponto de clareamento da série **26a-d** superiores à série **36a-d**, seguida da série **13a-d**. Através ainda desse gráfico, podemos visualizar o efeito par-ímpar pela influência da variação do número de carbonos na ramificação linear das séries homólogas **36a-d**. Mas cabe salientar, que para a série **13a-d**, esse efeito é invertido se comparado às outras duas séries líquido-cristalinos. Isto devido à influência que o grupo éster causa na estrutura molecular do cristal líquido.

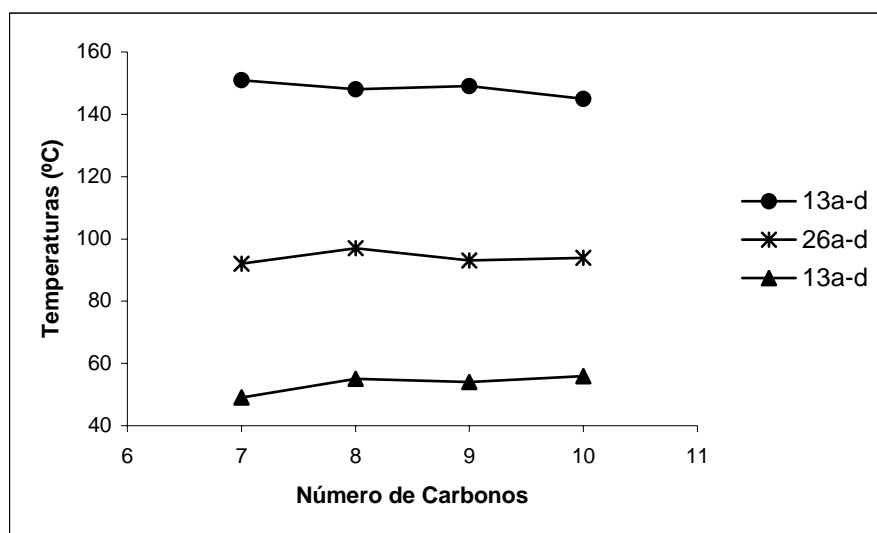


Gráfico 10. Ponto de Clareamento das Séries Homólogas.

Tendo todos os dados disponíveis e relacionados entre si, observamos que a série homóloga líquido-cristalina menos estável é a série **36a-d**, seguida da série **26a-d** e a mais estável é a série homóloga **13a-d**. As séries de menor estabilidade apresentaram temperaturas de transição e faixas de existência do comportamento mesomórfico menores se comparada com a série de maior estabilidade.

5. PARTE EXPERIMENTAL

A parte experimental desta tese foi desenvolvida no laboratório de Síntese de Cristais Líquidos do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do professor Dr. Aloir Antonio Merlo.

As análises dos compostos realizadas e mostradas nesse trabalho também foram feitas no mesmo instituto. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através de espectrômetros Varian-200 e Varian-300, utilizando-se como solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) e trimetilsilano (TMS) como padrão interno.

As análises de infravermelho foram realizadas em nujol, utilizando-se espectrômetro 3000 Galax Series. As rotações ópticas medidas foram registradas em um polarímetro Perkin-Elmer 341 utilizando-se lâmpada de sódio.

O comportamento mesomórfico dos compostos foram analisados utilizando-se microscópio de luz polarizada Olympus BX-43 para caracterização das texturas das mesofases. As temperaturas de transições foram coletadas utilizando-se um calorímetro de varredura diferencial (DSC) Perkin-Elmer DSC-4 com velocidades de temperatura de aquecimento e resfriamento de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

As análises elementares foram realizadas usando-se um Elementar Varian EL.

As reações foram acompanhadas por Análise cromatográfica em Camada Fina (TLC) Merck com $0,2\text{ mm}$ de sílica gel 60 F_{254} ou por cromatografia gasosa, realizadas no cromatógrafo Shimadzu, modelo GC-17 A Series, equipado com um detector de ionização de chama (FID), coluna megabore DD-1 ($15\text{ m} \times 0,53\text{ mm} \times 1,5\text{ }\mu\text{m}$). Purificação por coluna cromatográfica ocorreu sob sílica gel 60, 70-230, ou 230-460 mesh da Merck .

Os solventes foram adquiridos e utilizados, ou purificados quando necessário, de acordo com os métodos descritos na literatura. Diclorometano (CH_2Cl_2) foi destilado sob hidreto de cálcio (CaH_2), trietilamina (Et_3N) foi destilada sob hidróxido de potássio (KOH) e usado imediatamente. Tolueno foi seco sob sódio metálico e benzofenona como indicador. Cloreto de tionila e piridina e

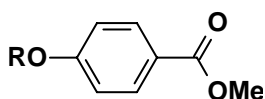
isopropanol foram destiladas e usadas imediatamente. Dimetilformamida e benzeno foram utilizados sem nenhuma purificação.

Os reagentes trifenilfosfina (PPh_3), 2,5-dibromopiridina, (*S*)-(-)-2-metil-1-butanol (~95%), 2-metil-3-butanol-2-ol (mebinol), ácido 6-hidroxicotínico, 4-hidroxibenzoato de metila, 6-bromonaftol, (*S*)-(-)-lactato de etila, 4-bromofenol, ácido 4-bromobenzoico, ácido 6-clorocotínico, *p*-iodofenol, brometos de alquila, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloreto de paládio(II) e iodeto de cobre(I) foram comprados da Aldrich Chemical. Carbonato de cério e 1,10-fenantrolina foram comprados da Biogen.

5.1 Experimental da Série Homóloga 13a-d

5.1.1 Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 6a-d

4-*n*-Deciloxibenzoato de metila (3d). Método Representativo



Em um balão bitubulado de 250 mL, foi adicionado hidróxido de potássio (4,0 g, 72,4 mmol) e uma mistura de 60 mL 1:1 de DMF e benzeno. A solução foi agitada e aquecida a 50 °C por 20 minutos. Então, colocou-se o 4-hidroxibenzoato de metila (10,0 g, 65,8 mmol) à mistura. Após, o agente alquilante 1-bromodecano (15 mL, 72,4 mmol) foi adicionado gota a gota. À medida que a reação foi ocorrendo, observou-se a formação de um sólido branco. A reação ficou sob agitação e refluxo por 6 horas. O sólido formado foi filtrado e o solvente concentrado. O resíduo foi dissolvido em éter etílico (150 mL), e extraído com uma solução 10% de bicarbonato de sódio (2 x 75 mL) e água (75 mL). Foi adicionado à solução orgânica o secante sulfato de sódio anidro. O secante e o solvente foram removidos por evaporação e o sólido obtido foi usado na próxima etapa sem purificação.

Fórmula Molecular: C₁₈H₂₈O₃ **MM:** 292 g/mol **Rendimento:** 80%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,4 (m, 14H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,9 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 166,9; 162,9; 131,5; 122,3; 114,0; 68,2; 51,8; 31,9; 29,6; 29,4; 29,3; 29,1; 28,9; 26,0; 22,7; 14,1.

4-*n*-Noniloxibenzoato de metila (3c)

Fórmula Molecular: C₁₇H₂₄O₃ **MM:** 278 g/mol **Rendimento:** 70%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,4 (m, 12H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,9 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 166,9; 162,9; 131,5; 122,3; 114,0; 68,2; 51,8; 31,9; 29,6; 29,4; 29,1; 28,9; 26,0; 22,7; 14,1.

4-*n*-Octiloxibenzoato de metila (3b)

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₂O₃ **MM:** 264 g/mol **Rendimento:** 78%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,4 (m, 10H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,9 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar).

¹³C NMR (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 166,9; 162,9; 131,5; 122,3; 114,0; 68,2; 51,8; 31,9; 29,6; 29,3; 28,9; 26,0; 22,7; 14,1.

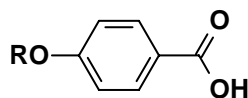
4-*n*-Heptiloxibenzoato de metila (3a)

Fórmula Molecular: C₁₅H₂₀O₃ **MM:** 250 g/mol **Rendimento:** 65%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,4 (m, 8H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,9 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 166,9; 162,9; 131,5; 122,3; 114,0; 68,2; 51,8; 31,9; 29,4; 28,9; 26,0; 22,7; 14,1.

Ácido 4-*n*-deciloxibenzóico (4d). Método Representativo



Utilizando-se um balão 250 mL monotubulado equipado com condensador de refluxo, barra magnética e agitador e aquecedor mecânico, adicionou-se o 4-*n*-deciloxibenzoato de metila (**3d**) (39,2 g, 134,3 mmol), hidróxido de potássio (8,3 g, 148,2 mmol) e uma solução de 100 mL de etanol e água 1:1. A mistura foi refluxada por 5 horas. A solução foi transferida para um béquer com água e gelo,

então ácido clorídrico concentrado foi adicionado cuidadosamente até a formação de um sólido branco. O sólido resultante foi filtrado e recristalizado em etanol.

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{26}O_3$ **MM:** 278 g/mol **Rendimento:** 72%

1H RMN ($CDCl_3/TMS$, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 1,4 (m, 14H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2); 6,9 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar).

Ácido 4-*n*-noniloxibenzóico (4c)

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{24}O_3$ **MM:** 264 g/mol **Rendimento:** 76%

1H RMN ($CDCl_3/TMS$, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 1,4 (m, 12H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2); 6,9 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar).

Ácido 4-*n*-octiloxibenzóico (4b)

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{22}O_3$ **MM:** 250 g/mol **Rendimento:** 80%

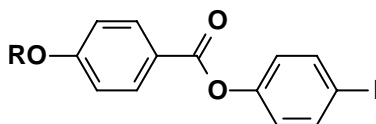
1H RMN ($CDCl_3/TMS$, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 1,4 (m, 10H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2); 6,9 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar).

Ácido 4-*n*-heptiloxibenzóico (4a)

Fórmula Molecular: $C_{14}H_{20}O_3$ **MM:** 236 g/mol **Rendimento:** 71%

1H RMN ($CDCl_3/TMS$, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 1,4 (m, 8H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2); 6,9 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, Ar).

4-*n*-Deciloxibenzoato de 4'-iodofenila (6d). Método Representativo



Num balão monotubulado de 125 mL foi adicionado o ácido 4-*n*-deciloxibenzóico (**4d**) (1,0 g, 3,6 mmol), 4-iodofenol (0,8 g, 3,6 mmol) e 15 mL de diclorometano seco. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. DCC (0,8 g, 4,0 mmol) e DMAP (60,0 mg, 0,4 mmol) foram então acrescentados à mistura. A reação ficou agitando a temperatura ambiente por uma noite. Aos poucos, foi observado a formação de um sólido branco, que ao fim da agitação, foi filtrado e o solvente evaporado. O sólido restante é recristalizado em etanol fornecendo um sólido branco.

Fórmula Molecular: C₂₃H₂₉O₃I **MM:** 480 g/mol **Rendimento:** 90%

IV (nujol) 2930; 1720; 1604; 1510; 1460; 1370; 1160; 710 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,0 Hz, CH₃); 1,4 (m, 14H, CH₂); 1,85 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,0 (dd, 4H, *J* = 8,9 Hz, 4,9 Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 8,1 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar).

¹³C NMR (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 164,5; 163,3; 150,8; 138,4; 132,3; 123,9; 123,8; 121,0; 114,3; 89,6; 68,3; 31,9; 29,6; 29,3; 29,0; 28,8; 25,9; 22,6; 14,1.

4-*n*-Noniloxibenzoato de 4'-iodofenila (**6c**)

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₇O₃I **MM:** 466 g/mol **Rendimento:** 75%

IV (nujol) 2928; 1725; 1600; 1515; 1479; 1378; 1167; 713 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,0 Hz, CH₃); 1,4 (m, 12H, CH₂); 1,85 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,0 (dd, 4H, *J* = 8,9 Hz, 4,9 Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 8,1 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 164,5; 163,3; 150,8; 138,4; 132,3; 123,9; 123,8; 121,0; 114,3; 89,6; 68,3; 31,9; 29,6; 29,1; 28,8; 25,9; 22,6; 14,1.

4-*n*-Octiloxibenzoato de 4'-iodofenila (**6b**)

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₅O₃I **MM:** 452 g/mol **Rendimento:** 94%

IV (nujol) 2932; 1718; 1610; 1509; 1463; 1373; 1158; 708 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,0 Hz, CH₃); 1,4 (m, 10H, CH₂); 1,85 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,0 (dd, 4H, *J* = 8,9 Hz, 4,9 Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 8,1 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 164,5; 163,3; 150,8; 138,4; 132,3; 123,9; 123,8; 121,0; 114,3; 89,6; 68,3; 31,9; 29,6; 28,8; 25,9; 22,6; 14,1.

4-*n*-Heptiloxibenzoato de 4'-iodofenila (6a)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{I}$ **MM:** 438 g/mol **Rendimento:** 71%

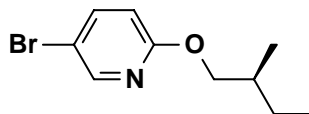
IV (nujol) 2930; 1722; 1606; 1511; 1461; 1369; 1162; 712 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8,0$ Hz, CH_3); 1,4 (m, 8H, CH_2); 1,85 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2); 7,0 (dd, 4H, $J = 8,9$ Hz, 4,9 Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 8,1 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 164,5; 163,3; 150,8; 138,4; 132,3; 123,9; 123,8; 121,0; 114,3; 89,6; 68,3; 31,9; 29,3; 25,9; 22,6; 14,1.

5.1.2 Síntese do Intermediário Alcino Terminal 12

(S)-(+)-5-Bromo-2-(2-metilbutoxi)piridina (9)



Num tubo lacrado de 50 mL equipado de barra magnética, aquecimento e atmosfera de oxigênio, foi adicionado iodeto de cobre (0,3 g, 1,6 mmol), 1,10-fenantrolina (0,6 g, 3,2 mmol), Cs_2CO_3 (10,4 g, 32,0 mmol), 2,5-dibromopiridina (**7**) (3,8 g, 16,0 mmol), (S)-(-)-2-metil-1-butanol (**8**) (4 ml, 32,0 mmol) e 8 mL de tolueno seco. O tubo foi selado e a mistura foi agitada e aquecida a 110 °C por 26 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada sobre uma porção de sílica gel e eluída com éter etílico. A solução etérea foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como solvente uma mistura de hexano e acetato de etila (98:2).

Fórmula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOBr}$ **MM:** 244 g/mol **Rendimento:** 60%

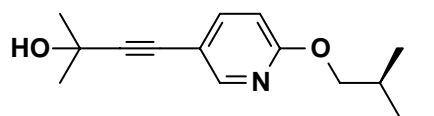
$[\alpha]_D^{20} = +12$ (1, CH_2Cl_2).

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 300 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3); 1,0 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, CH_3); 1,2 (m, 1H, CHHCH_3); 1,4 (m, 1H, CHHCH_3); 1,8 (m, 1H, CHCH_3);

4,0 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,4$ Hz, $J_{trans} = 6,8$ Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,4$ Hz, $J_{cis} = 6,5$ Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, APT, 75 MHz) δ (ppm): 162,8; 147,3; 140,6; 112,4; 111,1; 70,9; 34,2; 26,0; 16,3; 11,1.

(S)-(+)-2-Metil-4[6-(2-metilbutoxi)piridin-3-il]but-3-in-2-ol (11)



Utilizando-se um tubo lacrado de 100 mL, equipado com atmosfera inerte, aquecimento e barra magnética, foi adicionado 25 mL de trietilamina seca, 2-metil-3-butin-2-ol (**10**) (3 ml, 30,0 mmol), e (S)-(+)-5-Bromo-2-(2-metilbutoxi)piridina (**9**) (4,9 g, 20,0 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 13,6 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 85,0 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 44,5 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 50 mL), 50 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 75 mL de água. A fase etérea é seca com Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (92:8). O produto sólido amarelo claro **11** foi obtido com rendimentos na faixa de 65 - 75%

Fórmula Molecular: C₁₅H₂₁NO₂ **MM:** 247 g/mol **Rendimento:** 65%

$[\alpha]_D^{20} = +9$ (1, CH₂Cl₂).

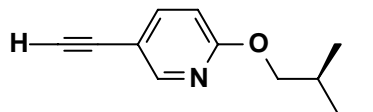
IV (nujol) 3343; 2982; 2931; 2235; 1664; 1568; 1543; 1464; 1363; 1275; 1177; 1118; 967; 793 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 1,2 (m, 1H, CHHCH₃); 1,5 (m, 1H, CHHCH₃); 1,6 (s, 6H, 2CH₃); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 3,0 (s, 1H, OH); 4,0 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,0$ Hz, $J_{trans} = 6,6$ Hz,

OCH₂); 4,1 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,0$ Hz, $J_{cis} = 6,0$ Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 163,1; 149,6; 141,1; 112,3; 110,5; 95,6; 78,4; 71,0; 64,9; 34,1; 31,2; 25,8; 16,1; 11,0.

(S)-(+)-5-Etínil-2-(2-metoxibutoxi)piridina (12)



Num balão monotubulado de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, barra magnética, agitador e aquecimento, foi adicionado hidróxido de potássio (0,7 g, 12,5 mmol) e 5 mL de isopropanol. A mistura foi aquecida por 15 minutos a 50 °C. Então, foi adicionado de uma só vez uma solução de (S)-(+)-2-Metil-4[6-(2-metilbutoxi)piridin-3-il]but-3-in-2-ol (**11**) (1,1 g, 4,4 mmol) dissolvido em 10mL de isopropanol. A mistura foi refluxada por 2 horas. Após completar esse tempo, o sistema é trocado e a reação é destilada lentamente. Ao término do consumo do alcinol, que foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, o solvente é evaporado e o óleo amarelo **12** é obtido em ótimos rendimentos.

Fórmula Molecular: C₁₂H₁₅NO **MM:** 189 g/mol **Rendimento:** 90%

$[\alpha]_D^{20} = + 13$ (1, CH₂Cl₂).

IV (nujol) 2933; 2360; 2105; 1895; 1701; 1605; 1508; 1260; 834 cm⁻¹.

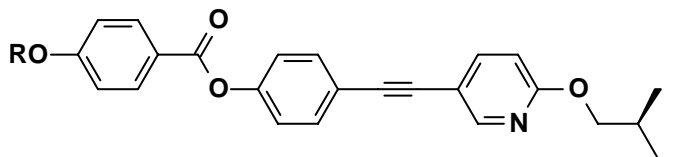
¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 1,2 (m, 1H, CHHCH₃); 1,5 (m, 1H, CHHCH₃); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 3,1 (s, 1H, C≡CH); 4,0 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,2$ Hz, $J_{trans} = 6,6$ Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,2$ Hz, $J_{cis} = 6,3$ Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ar).

¹³C NMR (CDCl₃/TMS, APT, 75 MHz) δ (ppm): 164,1; 151,6; 141,8; 112,3; 111,5; 81,5; 78,4; 71,0; 34,1; 25,8; 16,1; 11,0.

5.1.3 Síntese dos Compostos Finais 13a-d

(S)-(+)-4-Deciloxibenzoato de 4'-{6-[(2-metilbutoxi)piridin-3-il]etnil}fenila

(13d). Método Representativo



Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética, foi adicionado sob atmosfera inerte 3 mL de trietilamina seca, (S)-(+)-5-Etnil-2-(2-metoxibutoxi)piridina (**12**) (0,1 g, 0,5 mmol) e 4-*n*-deciloxibenzoato 4'-iodofenila (**6d**) (0,2 g, 0,3 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 0,2 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 1,3 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 0,7 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 20 mL), 20 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 25 mL de água. A fase orgânica é seca com Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (99:1). O produto obtido apresentou-se na forma de um sólido amarelo claro com rendimentos de 45 - 60%.

Fórmula Molecular: C₃₅H₄₃NO₄ **MM:** 541 g/mol **Rendimento:** 45%

[α]_D²⁰ = + 4 (1, CH₂Cl₂).

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,7 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,8 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃); 0,9 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 1,2 (m, 16H, CH₂); 1,4 (m, 1H, CHHCH₃); 1,6 (m, 1H, CHHCH₃); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 4,0 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, *J* = 2,7 Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, APT, 75 MHz) δ (ppm): 164,6; 163,6; 163,5; 150,9; 150,0; 141,1; 132,6; 132,3; 121,9; 121,2; 120,6; 114,3; 112,7; 110,8; 89,9; 86,3; 71,1; 68,3; 34,4; 31,9; 29,5; 29,3; 29,2; 29,1; 26,1; 25,9; 22,3; 16,5; 14,1; 11,3.

(S)-(+)-4-Noniloxibenzoato de 4'-{6-[(2-metilbutoxi)piridin-3-il]etinil}fenila (13c)

Fórmula Molecular: C₃₄H₄₁NO₄ **MM:** 527 g/mol **Rendimento:** 53%

[α]_D²⁰ = + 6 (1, CH₂Cl₂).

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,7 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,8 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃); 0,9 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 1,2 (m, 14H, CH₂); 1,4 (m, 1H, CHHCH₃); 1,6 (m, 1H, CHHCH₃); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 4,0 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, *J* = 2,7 Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, Ar).

¹³C NMR (CDCl₃/TMS, APT, 75 MHz) δ (ppm): 164,6; 163,6; 163,5; 150,9; 150,0; 141,1; 132,6; 132,3; 121,9; 121,2; 120,6; 114,3; 112,7; 110,8; 89,9; 86,3; 71,1; 68,3; 34,4; 31,9; 29,6; 29,2; 29,1; 26,1; 25,9; 22,3; 16,5; 14,1; 11,3.

(S)-(+)-4-Octiloxibenzoato de 4'-{6-[(2-Metilbutoxi)piridin-3-il]etinil}fenila (13b)

Fórmula Molecular: C₃₃H₃₉NO₄ **MM:** 513 g/mol **Rendimento:** 60%

[α]_D²⁰ = + 5 (1, CH₂Cl₂).

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,7 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,8 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃); 0,9 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 1,2 (m, 12H, CH₂); 1,4 (m, 1H, CHHCH₃); 1,6 (m, 1H, CHHCH₃); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 4,0 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, *J* = 2,7 Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , APT, 75 MHz) δ (ppm): 164,6; 163,6; 163,5; 150,9; 150,0; 141,1; 132,6; 132,3; 121,9; 121,2; 120,6; 114,3; 112,7; 110,8; 89,9; 86,3; 71,1; 68,3; 34,4; 31,9; 29,6; 29,2; 26,1; 25,9; 22,3; 16,5; 14,1; 11,3.

**(S)-(+)-4-Heptiloxibenzoato de 4'-{6-[(2-Metilbutoxi)piridin-3-il]etinil}fenila
(13a)**

Fórmula Molecular: $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ **MM:** 499 g/mol **Rendimento:** 49%

$[\alpha]_D^{20} = +4$ (1, CH_2Cl_2).

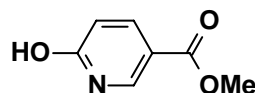
^1H RMN (CDCl_3/TMS , 300 MHz) δ (ppm): 0,7 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 0,8 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3); 0,9 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3); 1,2 (m, 10H, CH_2); 1,4 (m, 1H, CHHCH_3); 1,6 (m, 1H, CHHCH_3); 1,8 (m, 1H, CHCH_3); 3,9 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2); 4,0 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,2$ Hz, $J_{\text{trans}} = 6,6$ Hz, OCH_2); 4,1 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,2$ Hz, $J_{\text{cis}} = 6,0$ Hz, OCH_2); 6,6 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, $J = 2,7$ Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,0 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , APT, 75 MHz) δ (ppm): 164,6; 163,6; 163,5; 150,9; 150,0; 141,1; 132,6; 132,3; 121,9; 121,2; 120,6; 114,3; 112,7; 110,8; 89,9; 86,3; 71,1; 68,3; 34,4; 31,9; 29,4; 26,1; 25,9; 22,3; 16,5; 14,1; 11,3.

5.2 Experimental da Série Homóloga 19a-d

5.2.1 Síntese dos Intermediários Iodetos Aromáticos 18a-d

6-Hidroxicotinato de metila (15)



Utilizando-se um balão bitubulado de 250 mL, equipado com condensador de refluxo, funil de adição, barra magnética, agitador e aquecimento, foi adicionado uma solução de ácido 6-hidroxicotínico (**14**) (30,0 g, 215,8 mmol) em 60 mL de metanol. Então, gota a gota, foi acrescentado 36 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi agitada e refluxada por 6 horas. Depois de resfriada a temperatura ambiente, a reação foi vertida num béquer com água e gelo. Uma solução de bicarbonato de sódio a 20% foi adicionada até que o pH da solução chegasse a 7. O sólido resultante foi filtrado e recristalizado em hexano e acetato de etila 3:1. Um sólido creme foi obtido.

Fórmula Molecular: C₇H₇NO₃ **MM:** 153 g/mol **Rendimento:** 65%

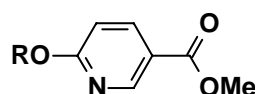
P.F. 161 °C

IV (nujol) 3354 (larga); 2924; 2853; 1724; 1706; 1645; 1611; 1459; 1377; 1298; 1112; 775; 641 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 3,5 (s, 1H, OH); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 6,6 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz Ar); 8,0 (dd, 1H, *J* = 9,4 Hz, 2,0 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 165,4; 164,5; 141,2; 139,8; 119,4; 111,3; 52,2.

6-*n*-Deciloxicotinato de Metila (**16d**). Método Representativo



Em um balão bitubulado de 125 mL, foi adicionado, hidróxido de potássio (2,0 g, 36,0 mmol) e uma mistura de 30 mL 1:1 de DMF e benzeno. A solução foi agitada e aquecida a 50 °C por 20 minutos. Então, colocou-se o 6-Hidroxicotinato de metila (**15**) (5,0 g, 32,7 mmol) à mistura. Após, o agente alquilante 1-bromodecano (7,5 mL, 36,0 mmol) foi adicionado gota a gota. À medida que a reação foi ocorrendo, observou-se a formação de um sólido branco. A reação ficou sob agitação e refluxo por 32 horas. O sólido formado foi filtrado e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter etílico (75 mL) e extraído com água (2x75 mL). Foi adicionado à solução orgânica um secante de sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por evaporação e foi obtido um sólido branco **16d**.

Fórmula Molecular: C₁₇H₂₇NO₃ **MM:** 293 g/mol **Rendimento:** 60%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,4 (m, 14H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,0 (m, 2H, OCH₂); 6,5 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,8 (dd, 1H, *J* = 7,0 Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,2 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar).

6-*n*-Noniloxinicotinato de Metila (16c)

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₅NO₃ **MM:** 279 g/mol **Rendimento:** 75%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,4 (m, 12H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,0 (m, 2H, OCH₂); 6,5 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,8 (dd, 1H, *J* = 7,0 Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz, Ar).

6-*n*-Octiloxinicotinato de Metila (16b)

Fórmula Molecular: C₁₅H₂₃NO₃ **MM:** 265 g/mol **Rendimento:** 70%

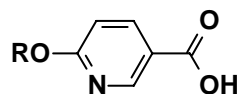
¹H RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,4 (m, 12H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,0 (m, 2H, OCH₂); 6,5 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,8 (dd, 1H, *J* = 7,0 Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz, Ar).

6-*n*-Heptiloxinicotinato de Metila (16a)

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₁NO₃ **MM:** 251 g/mol **Rendimento:** 65%

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 1,4 (m, 12H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 3,9 (s, 3H, OCH_3); 4,0 (m, 2H, OCH_2); 6,5 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, Ar); 7,8 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,2 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, Ar).

Ácido 6-*n*-Deciloxinicotínico (17d). Método Representativo



Utilizando-se um balão de 125 mL monotubulado equipado com condensador de refluxo, barra magnética e agitador e aquecedor mecânico, adicionou-se o 6-*n*-deciloxinicotinato de metila (16d) (6,1 g, 20,7 mmol), hidróxido de potássio (1,3 g, 22,7 mmol) e uma solução de 50 mL de etanol e água 1:1. A mistura foi refluxada por 5 horas. A solução foi transferida para um béquer com água e gelo, então ácido clorídrico concentrado foi adicionado cuidadosamente até a formação de um sólido branco (pH=5). O sólido branco 17d resultante foi filtrado e recristalizado em acetonitrila.

Fórmula Molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ **MM:** 279 g/mol **Rendimento:** 50%

P.F. 110 °C

IV (nujol) 3330 (larga); 2932; 2852; 1708; 1640; 1587; 1464; 1371; 1252; 1124; 924; 722 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 1,3 (m, 14H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, OCH_2); 6,7 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, $J = 9,6$ Hz, 2,4 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, Ar); 9,5 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 168,6; 162,9; 143,6; 138,9; 119,7; 109,7; 50,9; 31,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 26,5; 22,7; 14,1.

Ácido 6-*n*-Noniloxinicotínico (17c)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ **MM:** 265 g/mol **Rendimento:** 54%

IV (nujol) 3325 (larga); 2935; 2848; 1700; 1643; 1585; 1460; 1376; 1246; 1129; 927; 718 cm^{-1} .

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 12H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, *J* = 9,6 Hz, 2,4 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, Ar); 9,5 (s, 1H, OH).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 168,6; 162,9; 143,6; 138,9; 119,7; 109,7; 50,9; 31,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 26,5; 22,7; 14,1.

Ácido 6-*n*-Octiloxinicotínico (17b)

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₁NO₃ **MM:** 251 g/mol **Rendimiento:** 62%

IV (nujol) 3327 (larga); 2930; 2845; 1710; 1646; 1580; 1463; 1374; 1249; 1136; 925; 726 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 10H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, *J* = 9,6 Hz, 2,4 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, Ar); 9,5 (s, 1H, OH).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 168,6; 162,9; 143,6; 138,9; 119,7; 109,7; 50,9; 31,8; 29,5; 29,3; 29,1; 26,5; 22,7; 14,1.

Ácido 6-*n*-Heptiloxinicotínico (17a)

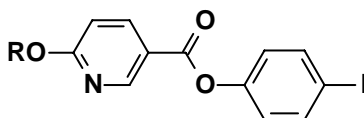
Fórmula Molecular: C₁₃H₁₉NO₃ **MM:** 237 g/mol **Rendimiento:** 56%

IV (nujol) 3333 (larga); 2925; 2839; 1710; 1636; 1587; 1465; 1379; 1253; 1136; 936; 724 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 8H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, *J* = 9,6 Hz, 2,4 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, Ar); 9,5 (s, 1H, OH).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 168,6; 162,9; 143,6; 138,9; 119,7; 109,7; 50,9; 31,8; 29,5; 29,2; 26,5; 22,7; 14,1.

6-Deciloxinicotinato de 4-*n*-iodofenila (18d). Método Representativo



Num balão tritubulado de 100 mL equipado de agitador magnético e aquecimento, condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, foram adicionados o ácido 6-*n*-deciloxinicotínico (**17d**) (1,4 g, 5,1 mmol), SOCl₂ destilada (0,6 mL, 7,6 mmol) e 9 mL de CH₂Cl₂ seco. A mistura foi agitada e refluxada por 2 horas. A reação foi resfriada e o excesso de cloreto de tionila foi evaporado. Ao óleo viscoso, foi acrescentado Et₃N seca (0,7 mL, 5,0 mmol) sob atmosfera inerte. O sistema foi resfriado com um banho de gelo e água e adicionou-se uma solução de 2 mL de CH₂Cl₂ anidro e 4-iodofenol (**5**) (1,1 g, 5,0 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por uma noite. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de éter etílico e lavado com 10 mL de água. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e extraídas com 20 mL de uma solução saturada de NaCl, NaHCO₃ saturada (2 x 20 mL) e novamente com 20 mL de NaCl. À fase orgânica foi adicionado um agente secante. O agente secante e o solvente foram evaporados. O sólido branco foi recristalizado em hexano fornecendo o produto **18d**.

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₈NO₃I **MM:** 481 g/mol **Rendimento:** 85%

P.F. 80 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,1 Hz, CH₃); 1,3 (m, 14 H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂O); 6,6 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, *J* = 7,0 Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 162,5; 162,2; 150,2; 143,9; 138,5; 138,2; 123,7; 119,9; 108,3; 90,0; 50,6; 31,7; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 29,0; 26,5; 22,5; 14,0.

6-*n*-Noniloxinicotinato de 4-Iodofenila (18c)

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₆NO₃I **MM:** 467 g/mol **Rendimento:** 85%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,1 Hz, CH₃); 1,3 (m, 12 H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂O); 6,6 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, *J* = 7,0 Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 162,5; 162,2; 150,3; 143,8; 138,4; 138,2; 123,8; 119,9; 108,3; 90,1; 50,7; 31,7; 29,3; 29,2; 29,1; 29,0; 26,5; 22,5; 14,0.

6-*n*-Octiloxinicotinato de 4-Iodofenila (18b)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{I}$ **MM:** 453 g/mol **Rendimento:** 85%

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8,1$ Hz, CH_3); 1,3 (m, 10 H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 6,6 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 162,5; 162,2; 150,2; 143,9; 138,4; 138,2; 123,7; 119,9; 108,3; 90,1; 50,6; 31,8; 29,6; 29,2; 29,0; 26,5; 22,5; 14,0.

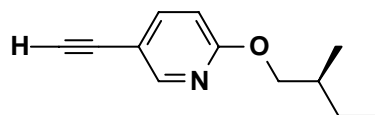
6-*n*-Heptiloxinicotinato de 4-Iodofenila (18a)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{I}$ **MM:** 439 g/mol **Rendimento:** 85%

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8,1$ Hz, CH_3); 1,3 (m, 8 H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 4,0 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 6,6 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, Ar); 6,9 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 7,7 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 162,5; 162,2; 150,2; 143,9; 138,4; 138,2; 123,7; 119,9; 108,3; 90,1; 50,8; 31,6; 29,3; 28,8; 26,5; 22,5; 14,0.

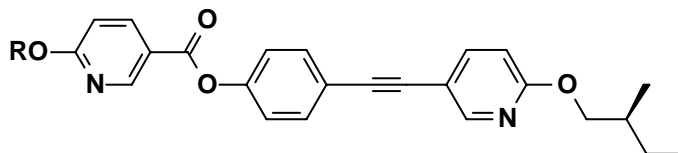
5.2.2 Síntese do Intermediário Alcino Terminal 12



A síntese do intermediário alcino terminal (*S*)-(+)-5-Etilnil-2-(2-metoxibutoxi)piridina está descrita no procedimento experimental da Síntese do Monopiridínico.

5.2.3 Síntese dos Compostos Finais 19a-d

(S)-(+)-6-*n*-Deciloxinicotinato de 4'-{6-[(2-metilbutoxi)piridin-3-il]etnil}fenila (19d). Método Representativo



Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética sob atmosfera inerte, foi adicionado 7 mL de trietilamina seca, (S)-(+)-5-etnil-2-(2-metoxibutoxi)piridina (**12**) (0,2 g, 0,7 mmol) e 6-*n*-deciloxinicotinato de 4-iodofenila (**18d**) (0,2 g, 0,5 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 0,3 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 2,1 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 1,1 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 20 mL), 20 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 25 mL de água. A fase orgânica é seca com Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (94:6). O produto sólido amarelo claro foi obtido com bom rendimento.

Fórmula Molecular: C₃₄H₄₂N₂O₄ **MM:** 542 g/mol **Rendimento:** 65%

[α]_D²⁰ = + 3 (1, CH₂Cl₂).

IV (nujol) 2923; 2853; 1726; 1665; 1460; 1260; 1095; 1019; 926; 875 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,9 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 1,2 (m, 16 H, CH₂); 1,4 (m, 1H, CHHCH₃); 1,8 (m, 3H, CH₂, CHHCH₃); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, CH₂O); 4,0 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,4 Hz *J*_{trans} = 6,8 Hz, CH₂O); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,4 Hz, *J*_{cis} = 6,1 Hz, CH₂O); 6,6 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, Ar); 6,7 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, *J* = 6,9 Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 75 MHz) δ (ppm): 163,5; 162,6; 162,3; 150,2; 150,0; 143,9; 141,0; 138,3; 132,7; 121,7; 121,0; 120,0; 112,5; 110,8; 108,5; 89,6; 86,6; 71,1; 50,7; 34,4; 31,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 26,5; 26,1; 22,6; 16,5; 14,1; 11,3.

(S)-(+)-6-*n*-Noniloxinicotinato de 4'-{6-[(2-metilbutoxi)piridin-3-il]jetinil}fenila (19c)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ **MM:** 528 g/mol **Rendimento:** 60%

$[\alpha]_D^{20} = +4$ (1, CH_2Cl_2).

IV (nujol) 2925; 2854; 1729; 1663; 1465; 1268; 1090; 1024; 923; 871 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 0,9 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3); 1,0 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3); 1,2 (m, 14 H, CH_2); 1,4 (m, 1H, CHHCH_3); 1,8 (m, 3H, CH_2 , CHHCH_3); 3,9 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, CH_2O); 4,0 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,4$ Hz, $J_{\text{trans}} = 6,8$ Hz, CH_2O); 4,1 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,4$ Hz, $J_{\text{cis}} = 6,1$ Hz, CH_2O); 6,6 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, Ar); 6,7 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, $J = 6,9$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, Ar)

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 75 MHz) δ (ppm): 163,5; 162,5; 162,2; 150,2; 150,0; 143,8; 141,0; 138,2; 132,6; 121,7; 121,0; 119,9; 112,5; 110,7; 108,5; 89,6; 86,6; 71,0; 50,7; 34,3; 31,7; 29,3; 29,2; 29,1; 29,0; 26,5; 26,0; 22,5; 16,4; 14,0; 11,2.

(S)-(+)-6-*n*-Octiloxinicotinato de 4'-{6-[(2-metilbutoxi)piridin-3-il]jetinil}fenila (19b)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ **MM:** 514 g/mol **Rendimento:** 64%

$[\alpha]_D^{20} = +2$ (1, CH_2Cl_2).

IV (nujol) 2927; 2848; 1731; 1661; 1453; 1264; 1099; 1024; 923; 879 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 0,9 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3); 1,0 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3); 1,2 (m, 12 H, CH_2); 1,4 (m, 1H, CHHCH_3); 1,8 (m, 3H, CH_2 , CHHCH_3); 3,9 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, CH_2O); 4,0 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,4$ Hz, $J_{\text{trans}} = 6,8$ Hz, CH_2O); 4,1 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,4$ Hz, $J_{\text{cis}} = 6,1$ Hz, CH_2O); 6,6 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, Ar); 6,7 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, $J = 4,8$

Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, $J = 6,9$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 75 MHz) δ (ppm): 163,5; 162,5; 162,2; 150,2; 150,0; 143,8; 140,9; 138,2; 132,6; 121,7; 121,0; 119,9; 112,5; 110,7; 108,4; 89,6; 86,6; 71,0; 50,6; 34,3; 31,6; 29,6; 29,2; 29,0; 26,5; 26,1; 22,5; 16,4; 14,0; 11,2.

(S)-(+)-6-*n*-Heptiloxinicotinato de 4'-{6-[(2-metilbutoxi)piridin-3-il]etinil}fenila (19a)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ **MM:** 500 g/mol **Rendimento:** 67%

$[\alpha]_D^{20} = +4$ (1, CH_2Cl_2).

IV (nujol) 2927; 2858; 1722; 1663; 1467; 1265; 1091; 1015; 923; 874 cm^{-1} .

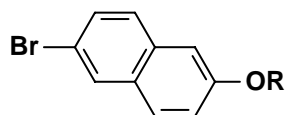
^1H RMN (CDCl_3/TMS , 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 0,9 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3); 1,0 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3); 1,2 (m, 10 H, CH_2); 1,4 (m, 1H, CHHCH_3); 1,8 (m, 3H, CH_2 , CHHCH_3); 3,9 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, CH_2O); 4,0 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,4$ Hz, $J_{trans} = 6,8$ Hz, CH_2O); 4,1 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,4$ Hz, $J_{cis} = 6,1$ Hz, CH_2O); 6,6 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, Ar); 6,7 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar); 7,1 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,9 (dd, 1H, $J = 6,9$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3/TMS , 75 MHz) δ (ppm): 163,5; 162,6; 162,3; 150,2; 150,1; 143,9; 141,0; 138,3; 132,7; 121,8; 121,1; 120,0; 112,6; 110,8; 108,6; 89,6; 86,7; 71,1; 50,8; 34,4; 31,6; 29,3; 28,8; 26,5; 26,1; 22,5; 16,5; 14,0; 11,3.

5.3. Experimental da Série Homóloga 26a-d e do Composto 27d

5.3.1 Síntese dos Intermediários Alcinos Terminais 23a-b

6-Bromo-2-*n*-deciloxinaftaleno (**21d**). Método Representativo



Em um balão bitubulado de 125 mL foi adicionado, hidróxido de potássio (3,0 g, 53,8 mmol) e uma mistura de 40 mL 1:1 de DMF e benzeno. A solução foi agitada e aquecida a 50 °C por 20 minutos. Então, colocou-se o 6-bromonaftol (**20**) (10,0 g, 44,8 mmol) à mistura. Após, o agente alquilante 1-bromodecano (11,2 mL, 53,8 mmol) foi adicionado gota a gota. À medida que a reação foi ocorrendo, observou-se a formação de um sólido branco. A reação ficou sob agitação e refluxo por 6 horas. O sólido formado foi filtrado e o solvente concentrado. O resíduo foi dissolvido em éter etílico (75 mL), e extraído com uma solução 10% de bicarbonato de sódio (2 x 40 mL) e água (40 mL). Foi adicionado à solução orgânica o secante sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por evaporação e o sólido **21d** obtido foi recristalizado em etanol.

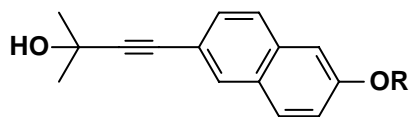
Fórmula Molecular: C₂₀H₂₇OBr **MM:** 363 g/mol **Rendimento:** 85%

IV (nujol): 2924; 2853; 1601; 1463; 1390; 1024; 874; 849; 811; 720 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 14H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,4; 133,1; 129,9; 129,6; 129,5; 128,4; 128,4; 128,3; 120,1; 116,9; 106,5; 68,1; 31,8; 29,6; 29,4; 29,3; 29,2; 26,1; 22,7; 14,2.

6-Bromo-2-*n*-noniloxinaftaleno (21c)**Fórmula Molecular:** C₁₉H₂₅OBr **MM:** 349 g/mol **Rendimento:** 83%**IV** (nujol): 2914; 2860; 1610; 1459; 1383; 1031; 878; 854; 808; 726 cm⁻¹.**¹H RMN** (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 12H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar).**¹³C RMN** (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,4; 133,1; 129,9; 129,6; 129,5; 128,4; 128,4; 128,3; 120,1; 116,9; 106,5; 68,1; 31,8; 29,6; 29,4; 29,2; 26,1; 22,7; 14,2.**6-Bromo-2-*n*-octiloxinaftaleno (21b)****Fórmula Molecular:** C₁₈H₂₃OBr **MM:** 335 g/mol **Rendimento:** 88%**IV** (nujol): 2929; 2845; 1594; 1467; 1397; 1015; 881; 845; 817; 722 cm⁻¹.**¹H RMN** (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 10H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar).**¹³C RMN** (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,4; 133,1; 129,9; 129,6; 129,5; 128,4; 128,4; 128,3; 120,1; 116,9; 106,5; 68,1; 31,8; 29,6; 29,2; 26,1; 22,7; 14,2.**6-Bromo-2-*n*-heptiloxinaftaleno (21a)****Fórmula Molecular:** C₁₇H₂₁OBr **MM:** 321 g/mol **Rendimento:** 87%**IV** (nujol): 2920; 2856; 1610; 1460; 1386; 1032; 877; 846; 805; 715 cm⁻¹.**¹H RMN** (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 8H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar).**¹³C RMN** (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,4; 133,1; 129,9; 129,6; 129,5; 128,4; 128,4; 128,3; 120,1; 116,9; 106,5; 68,1; 31,8; 29,6; 26,1; 22,7; 14,2.

4-(6-*n*-Deciloxinaftalen-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (22d). Método Representativo

Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética sob atmosfera inerte, foi adicionado 5 mL de trietilamina seca, 2-metil-3-butin-2-ol (**10**) (0,3 mL, 3,0 mmol) e 6-bromo-2-*n*-deciloxinaftaleno (**21d**) (0,7 g, 2,0 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (1,4 mg), PPh₃ (8,5 mg) and PdCl₂(PPh₃)₂ (4,7 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 20 mL), 20 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 20 mL de água. À fase etérea é adicionado Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (94:6). O produto sólido amarelo claro **22d** foi obtido com bom rendimento.

Fórmula Molecular: C₂₅H₃₄O₂ **MM:** 366 g/mol **Rendimento:** 75%

IV (nujol): 3324; 2933; 2845; 1591; 1454; 1370; 1248; 1180 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 14H, CH₂); 1,6 (s, 6H, CH₃); 1,8 (m, 2H, CH₂); 2,2 (s, 1H, OH); 4,1 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,7; 134,1; 132,4; 129,1; 128,9; 128,2; 126,6; 119,6; 117,4; 106,4; 93,3; 82,6; 68,0; 65,6; 31,9; 31,6; 29,6; 29,4; 29,3; 29,2; 26,1; 22,2; 14,1.

4-(6-*n*-Noniloxinaftalen-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (22c)

Fórmula Molecular: C₂₄H₃₂O₂ **MM:** 352 g/mol **Rendimento:** 60%

IV (nujol): 3333; 2917; 2855; 1606; 1467; 1370; 1256; 1168 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 12H, CH₂); 1,6 (s, 6H, CH₃); 1,8 (m, 2H, CH₂); 2,2 (s, 1H, OH); 4,1 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz,

OCH₂); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4, 2,6$ Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, $J = 6,8, 2,0$ Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,7; 134,1; 132,4; 129,1; 128,9; 128,2; 126,6; 119,6; 117,4; 106,4; 93,3; 82,6; 68,0; 65,6; 31,9; 31,6; 29,6; 29,4; 29,2; 26,1; 22,2; 14,1.

4-(6-*n*-Octiloxinaftalen-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (22b)

Fórmula Molecular: C₂₃H₃₀O₂ **MM:** 338 g/mol **Rendimento:** 70%

IV (nujol): 3326; 2913; 2847; 1618; 1454; 1384; 1268; 1174 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8,4$ Hz, CH₃); 1,3 (m, 10H, CH₂); 1,6 (s, 6H, CH₃); 1,8 (m, 2H, CH₂); 2,2 (s, 1H, OH); 4,1 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, $J = 6,8$ Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,7; 134,1; 132,4; 129,1; 128,9; 128,2; 126,6; 119,6; 117,4; 106,4; 93,3; 82,6; 68,0; 65,6; 31,9; 31,6; 29,6; 29,2; 26,1; 22,2; 14,1.

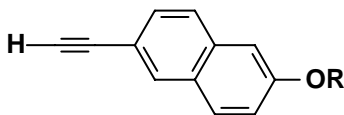
4-(6-*n*-Heptiloxinaftalen-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (22a)

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₈O₂ **MM:** 324 g/mol **Rendimento:** 65%

IV (nujol): 3330; 2921; 2851; 1600; 1462; 1376; 1252; 1172 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8,4$ Hz, CH₃); 1,3 (m, 8H, CH₂); 1,6 (s, 6H, CH₃); 1,8 (m, 2H, CH₂); 2,2 (s, 1H, OH); 4,1 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, $J = 6,8$ Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar).

¹³C NMR (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 157,7; 134,1; 132,4; 129,1; 128,9; 128,2; 126,6; 119,6; 117,4; 106,4; 93,3; 82,6; 68,0; 65,6; 31,9; 31,6; 29,6; 26,1; 22,2; 14,1.

2-*n*-Deciloxi-6-etinilnaftaleno (23d). Método Representativo

Num balão monotubulado de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, barra magnética, agitador e aquecimento, foi adicionado hidróxido de potássio (0,3 g, 6,0 mmol) e 5 mL de isopropanol. A mistura foi aquecida por 15 minutos a 50 °C. Então, foi adicionado de uma só vez uma solução de 4-(6-*n*-deciloxinaftalen-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (**22d**) (0,7 g, 2,0 mmol) dissolvido em 5 mL de isopropanol. A mistura foi refluxada por 2 horas. Após completar esse tempo, o sistema é trocado e a reação é destilada lentamente. Ao término do consumo do alcinol, que foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, o solvente é evaporado e o óleo amarelo é obtido em bons rendimentos sem prévia purificação.

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₈O **MM:** 308 g/mol **Rendimento:** 75%

IV (nujol): 3315; 2924; 2853; 2108; 1601; 1463; 1390; 1225; 1172; 874; 646 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 14H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,1 (s, 1H, CH); 4,1 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 158,3; 134,8; 132,4; 129,6; 129,4; 128,5; 127,1; 120,2; 117,1; 106,8; 84,6; 78,0; 68,5; 32,3; 30,0; 29,8; 29,7; 29,6; 26,5; 23,1; 14,6.

2-*n*-Noniloxi-6-etinilnaftaleno (23c)

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₆O **MM:** 294 g/mol **Rendimento:** 72%

IV (nujol): 3310; 2919; 2859; 2100; 1615; 1468; 1383; 1233; 1180; 872; 641 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 12H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,1 (s, 1H, CH); 4,1 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 158,3; 134,8; 132,4; 129,6; 129,4; 128,5; 127,1; 120,2; 117,1; 106,8; 84,6; 78,0; 68,5; 32,3; 30,0; 29,8; 29,6; 26,5; 23,1; 14,6.

2-*n*-Octiloxi-6-etinilnaftaleno (23b)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$ **MM:** 280 g/mol **Rendimento:** 81%

IV (nujol): 3325; 2930; 2853; 2112; 1595; 1454; 1397; 1220; 1173; 879; 640 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8,4$ Hz, CH_3); 1,3 (m, 10H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 3,1 (s, 1H, CH); 4,1 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, $J = 6,8$ Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 158,3; 134,8; 132,4; 129,6; 129,4; 128,5; 127,1; 120,2; 117,1; 106,8; 84,6; 78,0; 68,5; 32,3; 30,0; 29,7; 26,5; 23,1; 14,6.

2-*n*-Heptiloxi-6-etinilnaftaleno (23a)

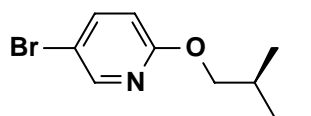
Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$ **MM:** 266 g/mol **Rendimento:** 76%

IV (nujol): 3315; 2923; 2856; 2104; 1610; 1466; 1385; 1229; 1177; 866; 634 cm^{-1} .

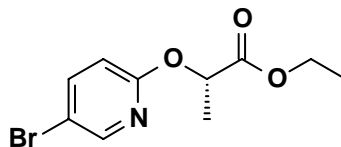
^1H RMN (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8,4$ Hz, CH_3); 1,3 (m, 8H, CH_2); 1,8 (m, 2H, CH_2); 3,1 (s, 1H, CH); 4,1 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,4 (dd, 1H, $J = 6,8$ Hz, 2,0 Hz, Ar); 7,6 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,8 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 158,3; 134,8; 132,4; 129,6; 129,4; 128,5; 127,1; 120,2; 117,1; 106,8; 84,6; 78,0; 68,5; 32,3; 29,8; 26,5; 23,1; 14,6.

5.3.2 Síntese dos Intermediários Brometos 9 e 25



A síntese do intermediário bromado (S)-(+)-5-bromo-2-(2-metilbutoxi)piridina está descrita no procedimento experimental da Síntese do Monopiridínico.

(S)-(-)-2-(5-Bromopiridin-2-il)oxipropionato de etila (25)

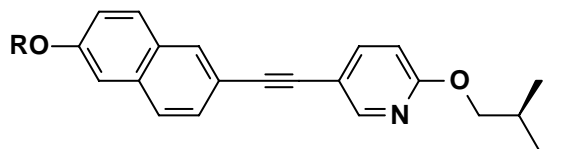
Num tubo lacrado de 50 mL equipado de barra magnética, aquecimento e sob atmosfera de oxigênio, foi adicionado iodeto de cobre (0,3 g, 1,6 mmol), 1,10-fenantrolina (0,6 g, 3,2 mmol), Cs_2CO_3 (10,4 g, 32,0 mmol), 2,5-dibromopiridina (**7**) (3,8 g, 16,0 mmol), (S)-(-)-lactato de etila (**24**) (3,6 mL, 32,0 mmol) e 8 mL de tolueno seco. O tubo foi selado e a mistura foi agitada e aquecida a 110 °C por 26 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada sobre uma porção de sílica gel e eluída com éter etílico. A solução etérea foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como solvente uma mistura de hexano e acetato de etila (99:1). O produto líquido incolor **25** foi obtido.

Fórmula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Br}$ **MM:** 274 g/mol **Rendimento:** 30%

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 1,3 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3); 1,6 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CHCH_3); 4,2 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3); 5,2 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz, CHCH_3); 6,8 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, Ar); 7,7 (dd, 1H, $J = 6,2$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 8,1 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, Ar).

5.3.3 Síntese dos Compostos Finais 26a-d e 27d**(S)-(+)-5-[(6-*n*-Deciloxinaftalen-2-il)etinil]-2-(2-metilbutiloxi)piridina (26d).**

Método Representativo



Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética, foi adicionado sob atmosfera inerte, 4 mL de trietilamina seca, 2-*n*-deciloxi-6-etinilnaftaleno (**23d**) (0,2 g, 0,6 mmol), e (S)-(+)-5-bromo-2-(2-

metilbutoxi)piridina (**9**) (0,1 g, 0,4 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 0,3 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 1,7 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 0,9 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 15 mL), 15 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 15 mL de água. À fase etérea é adicionado Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (99:1). O produto sólido amarelo claro **26d** foi obtido com bom rendimento.

Fórmula Molecular: C₃₂H₄₁NO₂ **MM:** 471 g/mol **Rendimento:** 65%

$[\alpha]_D^{20} = + 6$ (CH₂Cl₂)

IV (nujol): 2922; 2852; 1626; 1594; 1462; 1376; 1260; 1021; 854; 803 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,9 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,3 (m, 16H, CH₂); 1,5 (m, 2H, CH₂); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,0 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,2 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,0 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, Ar); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,9 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar); 8,4 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 163,3; 157,8; 149,9; 141,0; 134,1; 131,0; 129,2; 129,0; 128,7; 128,3; 126,8; 119,7; 117,7; 113,0; 110,7; 106,4; 91,2; 85,9; 71,1; 68,0; 34,4; 31,9; 29,6; 29,4; 29,3; 29,2; 26,1; 22,7; 16,5; 14,2; 11,3.

Análise Elementar: teórico: C 81,53%; H 8,70%; N 2,97%; experimental: C 81,34%; H 8,77%; N 2,65%.

(S)-(+)-5-[(6-*n*-Noniloxinaftalen-2-il)etinizil]-2-(2-metilbutiloxi)piridina (26c**)**

Fórmula Molecular: C₃₁H₃₉NO₂ **MM:** 457 g/mol **Rendimento:** 60%

$[\alpha]_D^{20} = + 7$ (CH₂Cl₂)

IV (nujol): 2926; 2854; 1620; 1584; 1464; 1372; 1268; 1016; 847; 810 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,9 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,3 (m, 14H, CH₂); 1,5 (m, 2H, CH₂);

1,8 (m, 1H, CHCH₃); 4,0 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,0$ Hz, $J_{trans} = 6,6$ Hz, OCH₂); 4,2 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,0$ Hz, $J_{cis} = 6,0$ Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ar); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,9 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar); 8,4 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 163,3; 157,8; 149,9; 141,0; 134,1; 131,0; 129,2; 129,0; 128,7; 128,3; 126,8; 119,7; 117,7; 113,0; 110,7; 106,4; 91,2; 85,9; 71,1; 68,0; 34,4; 31,9; 29,6; 29,4; 29,2; 26,1; 22,7; 16,5; 14,2; 11,3.

Análise Elementar: teórico C 81,40%; H 8,53%; N 3,05%; experimental C 81,10%; H 8,74%; N 2,91%.

(S)-(+)-5-[(6-*n*-Octiloxinaftalen-2-il)etinil]-2-(2-metilbutiloxi)piridina (26b)

Fórmula Molecular: C₃₀H₃₇NO₂ **MM:** 443 g/mol **Rendimento:** 68%

$[\alpha]_D^{20} = +6$ (CH₂Cl₂)

IV (nujol): 2919; 2846; 1629; 1586; 1454; 1379; 1255; 1026; 844; 811 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 0,9 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,3 (m, 12H, CH₂); 1,5 (m, 2H, CH₂); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 4,0 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,0$ Hz, $J_{trans} = 6,6$ Hz, OCH₂); 4,2 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,0$ Hz, $J_{cis} = 6,0$ Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ar); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,9 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar); 8,4 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 163,3; 157,8; 149,9; 141,0; 134,1; 131,0; 129,2; 129,0; 128,7; 128,3; 126,8; 119,7; 117,7; 113,0; 110,7; 106,4; 91,2; 85,9; 71,1; 68,0; 34,4; 31,9; 29,6; 29,3; 26,1; 22,7; 16,5; 14,2; 11,3.

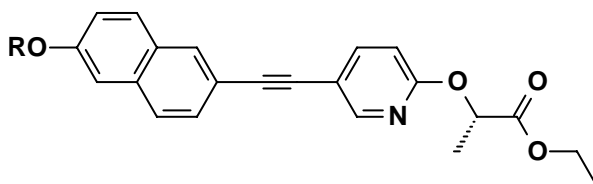
Análise Elementar: teórico C 81,26%; H 8,35%; N 3,16%; experimental C 80,91%; H 8,64%; N 3,06%.

(S)-(+)-5-[(6-*n*-Heptiloxinaftalen-2-il)etininl]-2-(2-metilbutiloxi)piridina (26a)**Fórmula Molecular:** C₂₉H₃₅NO₂ **MM:** 429 g/mol **Rendimento:** 65%**[α]_D²⁰** = + 6 (CH₂Cl₂)**IV** (nujol): 2914; 2845; 1620; 1588; 1470; 1366; 1264; 1019; 850; 800 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,9 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,3 (m, 10H, CH₂); 1,5 (m, 2H, CH₂); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,0 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,2 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,0 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, Ar); 7,1 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, *J* = 6,4 Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,9 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, Ar); 8,4 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 163,3; 157,8; 149,9; 141,0; 134,1; 131,0; 129,2; 129,0; 128,7; 128,3; 126,8; 119,7; 117,7; 113,0; 110,7; 106,4; 91,2; 85,9; 71,1; 68,0; 34,4; 31,9; 29,4; 26,1; 22,7; 16,5; 14,2; 11,3.

Análise Elementar: teórico C 81,12%; H 8,15%; N 3,26%; experimental C 81,38%; H 8,21%; N 3,04%.

(S)-(-)-2-[[5-(6-*n*-Deciloxinaftalen-2-il)etininl]piridin-2-il]oxipropionato de etila (27d)

Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética, foi adicionado, sob atmosfera inerte, 3 mL de trietilamina seca, 2-*n*-deciloxi-6-etinilnaftaleno (**23d**) (0,1 g, 0,4 mmol) e (S)-(-)-2-(5-bromopiridin-2-il)oxipropionato de etila (**25**) (82,0 mg, 0,3 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 0,2 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 1,3 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 0,7 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob

celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 15 mL), 15 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 15 mL de água. À fase etérea é adicionado Na_2SO_4 e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (98:2). O produto sólido amarelo claro **27d** foi obtido com rendimento moderado.

Fórmula Molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ **MM:** 501 g/mol **Rendimento:** 45%

$[\alpha]_D^{20} = -34$ (1, CH_2Cl_2).

IV (nujol): 2913; 2850; 1750; 1594; 1462; 1376; 1200 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm): 0,8–0,9 (m, 6H, 2CH_3); 1,2 (m, 14H, CH_2); 1,6 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CHCH_3); 1,9 (m, 2H, CH_2); 4,1 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, OCH_2); 4,2 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2); 5,2 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, CHCH_3); 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ar); 7,1 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ar); 7,2 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 2,6 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ar); 7,6 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, 2,7 Hz, Ar); 7,7 (s, 1H, Ar); 7,9 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar); 8,3 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ar).

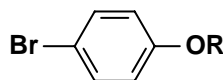
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , 50 MHz) δ (ppm): 172,2; 161,5; 157,9; 149,5; 141,3; 134,2; 131,1; 129,2; 128,7; 128,3; 126,8; 119,7; 117,6; 114,0; 110,7; 106,5; 91,5; 85,6; 70,2; 68,1; 61,0; 31,9; 29,6; 29,4; 29,3; 29,2; 26,1; 22,7; 17,6; 14,1.

Análise Elementar: teórico C 76,64%; H 7,78%; N 2,79%; experimental C 75,90%; H 7,88%; N 2,55%.

5.4 Experimental da Série 36a-d e dos Compostos 37d e 38d

5.4.1 Síntese do Intermediário Alcino Terminal 31a-d

1-Bromo-4-*n*-deciloxibenzeno (29d). Método Representativo



Em um balão bitubulado de 125 mL, foi adicionado, hidróxido de potássio (2,2 g, 38,3 mmol) e uma mistura de 30 mL 1:1 de DMF e benzeno. A solução foi agitada e aquecida a 50 °C por 20 minutos. Então, colocou-se o 4-bromofenol (**28**) (5,5 g, 34,8 mmol) à mistura. Após, o agente alquilante 1-bromodecano (8,5 g, 38,4 mmol) foi adicionado gota a gota. À medida que a reação foi ocorrendo, observou-se a formação de um sólido branco. A reação ficou sob agitação e refluxo por 6 horas. O sólido formado foi filtrado e o solvente concentrado. O resíduo foi dissolvido em éter etílico (75 mL), e extraído com uma solução 10% de bicarbonato de sódio (2 x 40 mL) e água (40 mL). Foi adicionado à solução orgânica o secante sulfato de sódio anidro. O agente secante e o solvente foram removidos por evaporação e o líquido obtido foi destilado a pressão reduzida.

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₅OBr **MM:** 313 g/mol **Rendimento:** 96%

P.E. 143 °C/1 mmHg

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,0 (m, 14H, CH₂); 1,2 (m, 2H, CH₂); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar); 7,3 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, Ar).

1-Bromo-4-*n*-noniloxibenzeno (29c)

P.E. 115 °C/1 mmHg

Fórmula Molecular: C₁₅H₂₃OBr **MM:** 299 g/mol **Rendimento:** 95%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,0 (m, 12H, CH₂); 1,2 (m, 2H, CH₂); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar); 7,3 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, Ar).

1-Bromo-4-*n*-octiloxibenzeno (29b)

P.E. 117 °C/1 mmHg

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₁OBr MM: 285 g/mol Rendimento: 90%

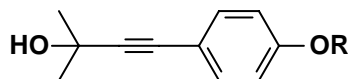
¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,0 (m, 10H, CH₂); 1,3 (m, 2H, CH₂); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 6,8 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, Ar).

1-Bromo-4-*n*-heptiloxibenzeno (29a)

P.E. 115 °C/1 mmHg

Fórmula Molecular: C₁₃H₁₉OBr MM: 271 g/mol Rendimento: 95%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,0 (m, 8H, CH₂); 1,2 (m, 2H, CH₂); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ar); 7,3 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, Ar).

4-(4-*n*-Deciloxifenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (30d). Método Representativo

Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética, foi adicionado, sob atmosfera inerte, 2 mL de trietilamina seca, 2-metil-3-butin-2-ol (**10**) (0,2 mL, 1,5 mmol), e 1-bromo-4-*n*-deciloxibenzeno (**29d**) (0,3 g, 1,0 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o Cul (0,7 mg), PPh₃ (4,3 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (2,2 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 15 mL), 15 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 15 mL de água. À fase etérea é adicionado Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (92:8). O produto sólido amarelo claro **30d** foi obtido com bom rendimento.

Fórmula Molecular: C₂₁H₃₂O₂ MM: 316 g/mol Rendimento: 87%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,2 (m, 14H, CH₂); 1,5 (s, 6H, CH₃); 1,6 (m, 2H, CH₂); 2,1 (s, 1H, OH); 3,8 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, Ar); 7,2 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,0; 132,9; 114,5; 114,3; 92,3; 82,0; 68,0; 65,5; 31,8; 31,5; 29,5; 29,3; 29,2; 29,1; 25,9; 22,6; 14,0.

4-(4-*n*-Noniloxifenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (30c)

Fórmula Molecular: C₂₀H₃₀O₂ **MM:** 302 g/mol **Rendimento:** 78%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,2 (m, 12H, CH₂); 1,5 (s, 6H, CH₃); 1,6 (m, 2H, CH₂); 2,1 (s, 1H, OH); 3,8 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, Ar); 7,2 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,0; 132,9; 114,5; 114,3; 92,3; 82,0; 68,0; 65,5; 31,8; 31,5; 29,5; 29,3; 29,1; 25,9; 22,6; 14,0.

4-(4-*n*-Octiloxifenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (30b)

Fórmula Molecular: C₁₉H₂₈O₂ **MM:** 288 g/mol **Rendimento:** 83%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,2 (m, 10H, CH₂); 1,5 (s, 6H, CH₃); 1,6 (m, 2H, CH₂); 2,1 (s, 1H, OH); 3,8 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, Ar); 7,2 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Ar).

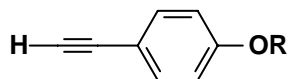
¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,0; 132,9; 114,5; 114,3; 92,3; 82,0; 68,0; 65,5; 31,8; 31,5; 29,5; 29,2; 25,9; 22,6; 14,0.

4-(4-*n*-Heptiloxifenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (30a)

Fórmula Molecular: C₁₈H₂₆O₂ **MM:** 274 g/mol **Rendimento:** 75%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,2 (m, 8H, CH₂); 1,5 (s, 6H, CH₃); 1,6 (m, 2H, CH₂); 2,1 (s, 1H, OH); 3,8 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, OCH₂); 6,7 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, Ar); 7,2 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,0; 132,9; 114,5; 114,3; 92,3; 82,0; 68,0; 65,5; 31,8; 31,5; 29,3; 25,9; 22,6; 14,0.

1-Etínil-4-*n*-deciloxibenzeno (31d). Método Representativo

Num balão monotubulado de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, barra magnética, agitador e aquecimento, foi adicionado hidróxido de potássio (0,3 g, 5,4 mmol) e 4 mL de isopropanol. A mistura foi aquecida por 15 minutos a 50 °C. Então, foi adicionado de uma só vez uma solução de 4-(4-*n*-deciloxifenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (**30d**) (0,6 g, 1,8 mmol) dissolvido em 5 mL de isopropanol. A mistura foi refluxada por 2 horas. Após completar esse tempo, o sistema é trocado e a reação é destilada lentamente. Ao término do consumo do alcinol, que foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, o solvente é evaporado e o óleo amarelo **31d** é obtido em bons rendimentos e usado sem purificação prévia.

Fórmula Molecular: C₁₈H₂₆O **MM:** 258g/mol **Rendimento:** 80%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 14H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,0 (s, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,5; 133,5; 114,4; 113,8; 83,7; 75,6; 68,0; 31,9; 29,5; 29,3; 29,2; 29,1; 25,9; 22,6; 14,0.

1-Etínil-4-*n*-Noniloxibenzeno (31c)

Fórmula Molecular: C₁₇H₂₄O **MM:** 244g/mol **Rendimento:** 71%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 12H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,0 (s, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,5; 133,5; 114,4; 113,8; 83,7; 75,6; 68,0; 31,9; 29,5; 29,3; 29,1; 25,9; 22,6; 14,0.

1-Etínil-4-*n*-Octiloxibenzeno (31b)

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₂O **MM:** 230g/mol **Rendimento:** 77%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 10H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,0 (s, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar).

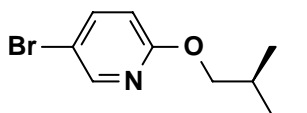
¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,5; 133,5; 114,4; 113,8; 83,7; 75,6; 68,0; 31,9; 29,5; 29,2; 25,9; 22,6; 14,0.

1-Etínil-4-*n*-Heptiloxibenzeno (31a)

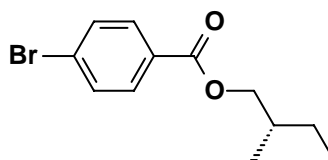
Fórmula Molecular: C₁₅H₂₀O **MM:** 216 g/mol **Rendimento:** 75%

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 8H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,0 (s, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 75 MHz) δ (ppm): 159,5; 133,5; 114,4; 113,8; 83,7; 75,6; 68,0; 31,9; 29,3; 25,9; 22,6; 14,0.

5.4.2 Síntese dos Intermediários Haletos 9, 33 e 35

A síntese do intermediário bromado (S)-(+)-5-bromo-2-(2-metilbutoxi)piridina está descrita no procedimento experimental da Síntese do Monopiridínico.

(S)-(+)-4-Bromobenzoato de 2-metilbutila (33)

Num balão tritubulado de 125 mL equipado de agitador magnético e aquecimento, condensador de refluxo, e sob atmosfera inerte, foram adicionados o ácido 4-bromobenzóico (**32a**) (4,0 g, 20,0 mmol), SOCl₂ destilada (0,7 mL, 10,0 mmol) e

10 mL de benzeno seco. A mistura foi agitada e refluxada por 3 horas. A reação foi resfriada e o excesso de cloreto de tionila foi evaporado. Ao óleo viscoso **32b**, foi acrescentado piridina anidra (1,6 mL, 20, 0 mmol) sob atmosfera inerte. O sistema foi resfriado com um banho de gelo e água e adicionou-se uma solução de 15 mL CH₂Cl₂ anidro e (S)-(-)-2-metil-1-butanol (**8**) (2,2 mL, 20 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada e refluxada por 6 horas e depois agitada a temperatura ambiente por uma noite. O resíduo foi filtrado e o óleo restante foi dissolvido em 50 mL de éter etílico e lavado com 10 mL de água. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 15 mL). As fases etéreas foram combinadas e extraídas com 20 mL de uma solução saturada de NaCl, 2 x 20 mL de NaHCO₃ saturada e novamente com 20 mL de NaCl. À fase orgânica foi adicionado o agente secante e o solvente foi evaporado, fornecendo o produto líquido levemente amarelado.

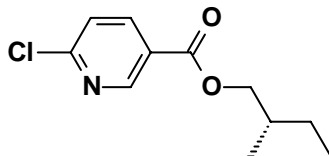
Fórmula Molecular: C₁₂H₁₅O₂Br **MM:** 271 g/mol **Rendimento:** 50%

$[\alpha]_D^{20} = +0,728$ (1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH₃); 1,2 (m, 1H, CHHCH₃); 1,5 (m, 1H, CHHCH₃); 1,8 (m, 1H, CHCH₃); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,8 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,2 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,8 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 7,6 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 7,9 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 165,8; 149,3; 132,2; 131,5; 127,8; 69,8; 34,2; 26,1; 16,5; 11,4.

(S)-(+)-6-Cloro-2-nicotinato de 2-metilbutila (**35**)



Num balão monotubulado de 125 mL foi adicionado o ácido 6-cloronicotínico (**34**) (3,0 g, 19,0 mmol), (S)-(-)-2-metil-1-butanol (**8**) (2,0 mL, 19,0 mmol) e 35 mL diclorometano anidro. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. DCC (4,7 g, 22,8 mmol) e DMAP (30,0 mg, 0,2 mmol) foram então acrescentados à mistura. A reação ficou agitando a temperatura ambiente por uma

noite. Aos poucos, foi observado a formação de um sólido branco que, ao fim da agitação, foi filtrado sob celite e o solvente evaporado. O sólido restante é recristalizado em etanol fornecendo o sólido branco **35**.

Fórmula Molecular: C₁₁H₁₄NO₂Cl **MM:** 227,5 g/mol **Rendimento:** 40%

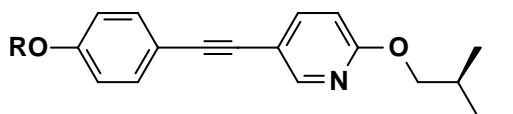
$[\alpha]_D^{20} = +13$ (1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH₃); 1,0 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH₃); 1,3 (m, 1H, CHHCH₃); 1,5 (m, 1H, CHHCH₃); 1,9 (m, 1H, CHCH₃); 4,2 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, $J_{trans} = 6,6$ Hz, OCH₂); 4,3 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, $J_{cis} = 4,8$ Hz, OCH₂); 7,4 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, Ar); 8,2 (dd, 1H, $J = 6,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar); 9,0 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 164,3; 155,4; 150,9; 139,4; 124,7; 124,1; 70,1; 34,1; 26,0; 16,4; 11,2.

5.4.3 Síntese dos Compostos Finais 36a-d, 37d e 38d

(S)-(+)-5-(4-*n*-Deciloxifeniletinil)-2-(2-metilbutoxi)piridina (36d). Método Representativo



Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética, foi adicionado, sob atmosfera inerte, 2 mL de trietilamina seca, 1-etinil-4-*n*-deciloxibenzeno (**31d**) (0,4 g, 1,4 mmol), e (S)-(+)-5-bromo-2-(2-metilbutoxi)piridina (**9**) (0,2 g, 0,9 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 0,6 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 4,0 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 2,1 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 15 mL), 15 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 15 mL de água. À fase etérea é adicionado Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (98:2). O produto sólido amarelo claro **36d** foi obtido com bom rendimento.

Fórmula Molecular: C₂₈H₃₉NO₂ **MM:** 421 g/mol **Rendimento:** 57%

$[\alpha]_D^{20} = +3$ (1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,8 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 0,9 (t, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 1,2-1,5 (m, 18H, CH₂); 1,7 (m, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, CH₂O); 4,0 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 7,5 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, 5,2 Hz, Ar); 8,1 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 163,2; 159,2; 149,7; 141,0; 132,9; 114,8; 114,5; 113,2; 110,7; 90,6; 84,8; 71,1; 68,1; 34,5; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 26,2; 26,0; 22,7; 16,5; 14,2; 11,4.

(S)-(+)-5-(4-*n*-Noniloxifeniletinil)-2-(2-metilbutoxi)piridina (36c)

Fórmula Molecular: C₂₇H₃₇NO₂ **MM:** 407 g/mol **Rendimento:** 45%

$[\alpha]_D^{20} = +2$ (1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,8 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 0,9 (t, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 1,2-1,5 (m, 16H, CH₂); 1,7 (m, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, CH₂O); 4,0 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{cis} = 6,0 Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ar); 7,5 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, 5,2 Hz, Ar); 8,1 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 163,2; 159,2; 149,7; 141,0; 132,9; 114,8; 114,5; 113,2; 110,7; 90,6; 84,8; 71,1; 68,1; 34,5; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 26,2; 26,0; 22,7; 16,5; 14,2; 11,4.

(S)-(+)-5-(4-*n*-Octiloxifeniletinil)-2-(2-metilbutoxi)piridina (36b)

Fórmula Molecular: C₂₆H₃₅NO₂ **MM:** 393 g/mol **Rendimento:** 60%

$[\alpha]_D^{20} = +4$ (1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,8 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 0,9 (t, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 1,2-1,5 (m, 14H, CH₂); 1,7 (m, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, CH₂O); 4,0 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2 Hz, *J*_{trans} = 6,6 Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10,2

Hz, $J_{cis} = 6,0$ Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, Ar); 6,8 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 7,5 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 5,2 Hz, Ar); 8,1 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, APT, 50 MHz) δ (ppm): 163,2; 159,2; 149,7; 141,0; 132,9; 114,8; 114,5; 113,2; 110,7; 90,6; 84,8; 71,1; 68,1; 34,5; 31,9; 29,5; 29,3; 29,2; 26,2; 26,0; 22,7; 16,5; 14,2; 11,4.

(S)-(+)-5-(4-*n*-Heptiloxifeniletinil)-2-(2-metilbutoxi)piridina (36a)

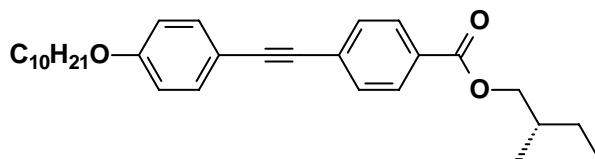
Fórmula Molecular: C₂₅H₃₃NO₂ **MM:** 379 g/mol **Rendimento:** 54%

$[\alpha]_D^{20} = +4$ (1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,8 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 0,9 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, CH₃); 1,2-1,5 (m, 12H, CH₂); 1,7 (m, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, CH₂O); 4,0 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,2$ Hz, $J_{trans} = 6,6$ Hz, OCH₂); 4,1 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,2$ Hz, $J_{cis} = 6,6$ Hz, OCH₂); 6,6 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, Ar); 6,8 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 7,5 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 5,2 Hz, Ar); 8,1 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 163,2; 159,2; 149,7; 141,0; 132,9; 114,8; 114,5; 113,2; 110,7; 90,6; 84,8; 71,1; 68,1; 34,5; 31,9; 29,4; 29,2; 26,2; 26,0; 22,7; 16,5; 14,2; 11,4.

(S)-(+)-4-(4-*n*-Deciloxifeniletinil)-2-benzoato de 2-metilbutila (37d)



Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética, foi adicionado, sob atmosfera inerte, 6 mL de trietilamina seca, 1-etinil-4-*n*-deciloxibenzeno (**31d**) (0,2 g, 0,7 mmol), e (S)-(+)-4-bromobenzoato de 2-metilbutila (**33**) (0,1 g, 0,5 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 0,3 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 2,1 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 1,1 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas.

Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 20 mL), 20 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 20 mL de água. À fase etérea é adicionado Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (98:2). O produto sólido amarelo claro **37d** foi obtido com bom rendimento.

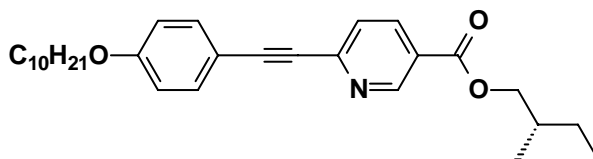
Fórmula Molecular: C₃₀H₄₀O₃ **MM:** 448 g/mol **Rendimento:** 75%

[α]_D²⁰ = + 3 (1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,8 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃); 0,9 (t, 6H, *J* = 6,8 Hz, CH₃); 1,2-1,5(m, 18H, CH₂), 1,8 (m, 1H, CH); 4,0 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, OCH₂); 4,2 (m, 2H, CO₂CH₂); 6,3 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, Ar); 7,5 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar); 7,9 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS, 50 MHz) δ (ppm): 166,1; 159,5; 133,2; 131,2; 129,4; 128,3; 114,5; 114,4; 92,6; 87,4; 69,6; 68,0; 34,3; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 26,2; 26,0; 22,7; 16,5; 14,2; 11,3.

(S)-(+)-6-(4-*n*-Deciloxifeniletinil)-2-nicotinato de 2-metilbutila (**38d**)



Utilizando-se um tubo lacrado de 50 mL, equipado com aquecimento e barra magnética, foi adicionado, sob atmosfera inerte, 7 mL de trietilamina seca, 1-etinil-4-*n*-deciloxibenzeno (**31d**) (0,3 g, 1,2 mmol) e (S)-(+)-6-cloronicotinato de 2-metilbutila (**35**) (0,2 g, 0,8 mmol). A mistura foi agitada por 20 minutos e só então foram acrescentados o CuI (0,3 mol %, 0,5 mg), PPh₃ (1,6 mol %, 3,4 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 mol %, 1,8 mg). A reação ficou sob refluxo a 90 °C por 20 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução é filtrada sob celite com éter etílico. O óleo escuro foi extraído com água (4 x 20 mL), 20 mL de ácido clorídrico 5N gelado e finalmente com 20 mL de água. À fase etérea é adicionado Na₂SO₄ e evaporada. O óleo amarelo escuro é purificado em coluna

cromatográfica utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (95:5). O produto sólido amarelo claro **38d** foi obtido com bom rendimento.

Fórmula Molecular: $C_{29}H_{39}NO_3$ **MM:** 449 g/mol **Rendimento:** 65%

$[\alpha]_D^{20} = + 2$ (1, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3/TMS$, 200 MHz) δ (ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3); 1,0 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz, CH_3); 1,3 (m, 16H, CH_2), 1,8 (m, 3H, CH_2 e CH); 4,0 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2); 4,2 (m, 2H, CO_2CH_2); 6,9 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ar); 7,6 (d, 3H, $J = 8,6$ Hz, Ar); 8,3 (dd, 1H, $J = 6,0$ Hz, 2,2 Hz, Ar); 9,2 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, Ar).

^{13}C RMN ($CDCl_3/TMS$, 50 MHz) δ (ppm): 164,9; 160,2; 150,9; 147,3; 137,0; 133,8; 128,2; 124,4; 114,8; 114,6; 113,3; 92,9; 87,4; 70,0; 68,1; 34,2; 31,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 26,1; 26,0; 22,7; 16,5; 14,1; 11,3.

6. CONCLUSÕES

No decorrer deste trabalho foi descrito a síntese e caracterização de novos cristais líquidos quirais derivados da 2,5-dibromopiridina, originando quatro séries homólogas *N*-heterotolanos **13a-d**, **19a-d**, **26a-d** e **36a-d**.

A construção de todas as séries homólogas foi através de duas reações chaves. A primeira reação chave foi através de acoplamento cruzado de Sonogashira, utilizando paládio como agente catalítico para obtermos o composto contendo a ligação tripla na estrutura molecular.

A segunda reação foi o protocolo de Buchwald. Esta metodologia é a mais recente e versátil reação para a formação de aminas, tióis e éteres aromáticos. Utilizando este protocolo, sintetizou-se o importante intermediário éter aromático quiral **9** e diferentes séries de cristais líquidos.

Das quatro séries homólogas, apenas a série **19a-d** não apresentou comportamento mesomórfico. Estudos foram realizados para uma melhor compreensão da inexistência do fenômeno líquido-cristalino em **19a-d**.

A outras três séries homólogas, **13a-d**, **26a-d** e **36a-d**, apresentaram comportamento líquido-cristalino. Todas as séries apresentaram mesofase esméctica A quiral, contudo, a série homóloga **13a-d** apresentou também mesofase nemática quiral antes do ponto de clareamento e a série homóloga **36a-d**, mostrou mesofase esméctica C quiral.

Para efeitos comparativos, também foram sintetizados compostos outros compostos semelhantes às séries homólogas.

No caso da série homóloga naftiltolano **26a-d**, foi sintetizado um composto no qual a ramificação quiral, (*S*)-(-)-2-metil-1-butanol foi trocado pelo (*S*)-(-)-lactato de etila. Com essa troca, foi possível comparar a influência que um éter ou um éster poderia influenciar no comportamento líquido-cristalino do composto. O composto com ramificação **27d**, derivado do lactato de etila, não apresentou nenhum comportamento mesomórfico.

Para a série **36a-d**, também foram sintetizados outros dois compostos **37d** e **38d**, para avaliar a influência que a ramificação éster poderia causar se comparado com a ramificação éter da série homóloga. O composto **37d** um tolano éster, comportou-se semelhantemente á serie **36a-d**, apresentando mesofase esmética C e A. Já o composto **38d**, um *N*-heterotolano éster, com o átomo de nitrogênio na posição 3, não apresentou comportamento mesomórfico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reinitzer, R.; *Monatsch. Chem.*, **1888**, 9, 421.
2. Lehmann, O.; Zeitsch, F.; *Phys. Chem*, **1889**.
3. Demus, D.; Goodby, J.; Gray, G. W.; Spiess, H.; Vill, V.; *Handbook of Liquid Crystals: Fundamentals*, Vol 1, editora Wiley-VCH, **1998**.
4. Collings, J. P.; Hird, M.; *Introduction to Liquid Crystals*; editora Taylor & Francis **1997**.
5. (a) Lemieux, R. P.; Hartley, C. S.; *Liq. Cryst.*, **2004**, 31, 1101; Goodby, J.; Chin, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4736.
6. Meyer, R. B.; Liébert, L.; Strzelecki, L.; Keller, P.; *J. Phys. Lett.*, **1975**, 36, L-69.
7. (a) Clark, N. A.; Lagerwall, S. T.; *Appl. Phys. Lett.*, **1980**, 36, 899; (b) Handschy, M. A.; Clark, N. A.; Lagerwall, S. T.; *Phys. Rev. Lett.*, **1983**, 51, 471; (c) Clark, N. A.; Lagerwall, S. T.; *Ferroelectrics*, **1984**, 59, 25.
8. (a) de Gennes, P. G.; *Sol. State Commun.*, **1972**, 10, 753; (b) Renn, S. R.; Lubensky, T. C.; *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 2132; (c) Abrikosov, A. A.; *Sov. Phys. JETP*, **1957**, 5, 1174; (d) Goodby, J.W.; Waugh, M. A.; Stein, S. M.; Chin, E.; Pindak, R.; Patel, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8119-8125; (e) Goodby, J. W.; *Curr. Op. Coll. Interf. Sci.*, **2002**, 7, 326-332; (f) Dierking, I.; Lagerwall, S. T.; *Liq. Cryst.*, **1999**, 26, 83-95; (g) Rao, D. S. S.; Prasad, S.K.; Raja, V. N.; Yelamaggad, C. V.; Nagamani, S. A.; *Phys. Rev. Lett.*, **2001**, 87, 1-4; (h) Meier, J. G.; Rudquist, P.; Petrenko, A. S.; Goodby, J. W.; Lagerwall, S. T.; *Liq. Cryst.*, **2002**, 29, 179-189; (i) Nguyen, H. T.; Twieg, R.J.; Nabor, M. F.; Isaert, N.; Destrade, C.; *Ferroelectrics*, **1991**, 121, 187.
9. (a) Schadt, M.; Helfrich, W.; *Appl. Phys. Lett.* **1971**, 18, 127; (b) Ferguson, J.; US-pat. 3918796, **1971**; (c) Kelly, S. M.; O'Neill, M.; *Liquid Crystals: Display and Laser Materials*, editora Academic Press, **2000**, vol.7.
10. (a) Spells, D. J.; Lindsey, C.; Dalton, L. R.; *Liq. Cryst.*, **2002**, 29, 1529-1532; (b) Wang, K.; Jákli, A.; Li, H.; Yang, Y.; Wen, J.; *Liq. Cryst.*, **2001**, 28, 1705-1708; (c) Tang, G.; Wang, K.; Yang, Y.; Wen, J.; *Liq. Cryst.*, **2001**, 28, 1623-1626; (d)

Wang, K.; Yang, Y.; Wen, J.; *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, 1649-1653; (e) Okano, K.; Shishido, A.; Ikeda, T.; Shiono, T.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2005**, *441*, 275-285; (f) Chen, B.; Sun, G.; Xu, S.; *Liq. Cryst.*, **2004**, *31*, 421-429; (g) Sekine, C.; Iwakura, K.; Konya, N.; Minai, M.; Fujisawa, K.; *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, 1375-1387; (h) Chen, B.; Sun, G.; Xu, S.; *Liq. Cryst.*, **2004**, *31*, 767-772; (i) Sekine, C.; Konya, N.; Minai, M.; Fujisawa, K.; *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, 1495-1503;

11. Eggers, L.; Buß, V.; *Tetrahedron Asym.*, **1999**, *10*, 4485-4494.

12. (a) Nguyen, H. T.; Twieg, R. J.; Nabor, M.F.; Isaert, N.; Destrade, C.; *Ferroelectrics*, **1991**, *121*, 187-204; (b) Achard, M.F.; Hardouin, F.; Cha, S. W.; Jin, J.; *Liq. Cryst.*, **2002**, *29*, 755-763; (c) Iannacchione, G. S.; Garland, C.W.; *Liq. Cryst.*, **1999**, *26*, 69-74; (d) Ribeiro, A. C.; Nguyen, H. T.; Galerne, Y.; Guillon, D.; *Liq. Cryst.*, **2000**, *27*, 27-34;

13. Mayr, A.; Wang, S.; Cheung, K.; Hong, M.; *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *684*, 287-299.

14. Seto, K.; Shimojitosho, H.; Imazaki, H.; Matsubara, H.; Takahashi, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 1020-1025.

15. Cross, G. J.; Seed, A. J.; Toyne, K.J.; Goodby, J. W.; Hird, M.; Artal, M.C.; *J. Mater. Chem.*, **2000**, *10*, 1555-1563.

16. Cristiano, R.; Ely, F.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.*, **2005**, *32*, 15-25.

17. Merlo, A. A.; Braun, J. E.; Vasconcelos, U.; Ely, F.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.*, **2000**, *27*, 657-663.

18. (a) Wu, S.; Yen, P.; Hsieh, W.; *Liq. Cryst.*, **1998**, *24*, 741-746; (b) Vora, R. A.; Prajapati, A. K.; *Liq. Cryst.*, **1998**, *25*, 567-572; (c) Reddy R. A.; Sadashiva, B. K.; *Liq. Cryst.*, **2000**, *27*, 1613-1623; (d) Tasi, W.; Yeh, S.; Hsie, M.; Lee, H.; Fu, C.; *Liq. Cryst.*, **2002**, *29*, 251-253; (e) Sung, H.; Lin, H.; *Liq. Cryst.*, **2004**, *31*, 831-841.

19. (a) Wu, S.; Margerum, J. D.; Ho, M. S.; Fung, B. M.; Hsu, C. S.; Chen, S. M.; Tsai, K. T.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1995**, *261*, 79-86; (b) Leroux N.; Chien, L.; *Liq. Cryst.*, **1996**, *21*, 189-195.

20. Hird, M.; Toyne, K. J.; Gray, G. W.; *Liq. Cryst.*, **1993**, *14*, 741-761.

21. (a) Karamysheva, L. A.; Kovshev, E. I.; Pavluchenko, A. I.; Roitman, K. V.; Titov, V. V.; Torgova, S. I.; Grebenkin, M. F.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1981**, *67*, 241-252; (b) Lobko, T. A.; Ostrovskii, B. I.; Pavluchenko, A. I.; Sulianov, S. N.; *Liq. Cryst.*, **1993**, *15*, 361-376; (c) Petrov, V. F.; Pavluchenko, A. I.; Smirnova, A. I.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1995**, *265*, 47-53; (d) Lunkwitz, R.; Tschierske, C.; Langhoff, A.; Gießelmann, F.; *Liq. Cryst.*, **1999**, *26*, 131-134; (e) Moriya, K.; Harada, F.; Yano, S.; Kagabu, S.; *Liq. Cryst.*, **2000**, *27*, 1647-1651; (f) Becchi, M.; Agafona, I. F.; Geivandova, T. A.; Karamysheva, L. A.; Torgova, S. I.; Umanskii, B. A.; Strigazzi, A.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2001**, *372*, 189-199; (g) review: Petrov, V. F.; *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, 217-240; (h) review: Hird, M.; *Liq. Cryst. Today*, **2005**, *14*, 9-21; (i) Yabuuchi, K.; Kato, T.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2005**, *441*, 261-273.

22. (a) Seto, K.; Shimojitosyo, H.; Imazaki, H.; Matsubara, H.; Takahashi, S.; *Chem. Lett.*, **1990**, 323-326; (b) Pavluchenko, A. I.; Petrov, V. F.; Smirnova, A. I.; *Liq. Cryst.*, **1995**, *19*, 811-821; (c) Chen, X.; Wang, K.; Li, H.; Wen, J.; *Liq. Cryst.*, **2002**, *29*, 989-993; (d) Song, X.; Li, J.; Zhang, S.; *Liq. Cryst.*, **2003**, *30*, 1123-1128.

23. (a) Glaser, C.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1869**, *2*, 422 - 424; (b) Baeyer, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, *15*, 50 - 56; (c) Siemse, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2632-2657.

24. (a) Hay, A. S.; *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3320-3321; (b) Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Hirabayashi, K.; Ando, J.; Mori, A.; Hiyama, T.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1780-1787.

25. Stephens, R. D.; Castro, C. E.; *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313-3315.

26. (a) Castro, C. E.; Havlin, R.; Honwad, V. K.; Malte, A.; Mojé, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 6464-6470; (b) Haglund, O.; Nilson, M.; *Synlett*, **1991**, 723-724.

27. Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N.; *Synthesis* **1980**, 627.

28. (a) Diederich, F.; Stang, D.J.; Sonogashira, K.; *Metal – Catalyzed Cross – Coupling Reactions*, editora Wiley, **1999**; (b) Nicolau, K. C.; Sorensen, E.J.; *Classics in Total Synthesis*, editora VCH, **1996**.

29. Sonogashira, K.; *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, 46-49.

30. (a) Liu, S.; Michel, C.; Schmittel, M.; *Org. Lett.*, 2000, 2, 3959-3962; (b) Chanteau, S. H.; Tour, J.M.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8750-8766.
31. (a) Schmidt-Radde, R. H.; Vollhardt, K. P. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 9713-9715; (b) Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; De, M.; *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2815-2820; (c) Balavoine, F.; Madec, D.; Mioskowski, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8351-8354; (d) Lee, J.; Park, J.; Cho, C.; *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1171-1173; (e) Karpov, A. S.; Müller, T. J. J.; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3451-3454.
32. (a) Torii, S.; Xu, L. H.; Okumoto, H.; *Synlett*, **1992**, 515-516; (b) Herndon, J. W.; Zhang, Y.; Wang, K.; *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 634, 1-4; (c) Zhang, H.; Larock, R. C.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1359-1362.
33. (a) Harris, F. W.; Pamidimukkala, A.; Gupta, R.; Das, S.; Wu, T.; Mock, G.; - *J. Macrom. Sci. Chem*, **1984**, 1117-1135; (b) Trumbo, D. L.; Marvel, C. S.; *J. Pol. Sci. Part A: Pol Chem*, **1986**, 24, 2311-2326.
34. (a) Goodby, J. W.; Nishiyama, I.; Slaney, A. J.; Booth, C. J.; Toyne, K. J.; *Liq. Cryst.*, **1993**, 14, 37-66; (b) Bruce, D. W.; Lea, M. S.; Marsden, J. R.; Rourke, J. P.; Tajbakhsh, A. R.; *J. Mater. Chem.*, **1994**, 4, 1017-1020; (c) Booth, C. J.; Dunmur, D. A.; Goodby, J. W.; Kang, J. S.; Toyne, K. J.; *J. Mater. Chem.*, **1994**, 4, 747-759; (d) Robinson, W. K.; Miller, R.J.; Gleeson, H. F.; Hird, M.; Seed, A. J.; Styring, P.; *Ferroelectrics*, **1996**, 180, 291-313; (e) Mahlstedt, S.; Janietz, D.; Schmidt, C.; Stracke, A.; Wendorff, J. H.; *Liq. Cryst.*, **1999**, 26, 1359-1369; (f) Kumar, S.; Varshney, S. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2000**, 39, 3140-3142; (g) Sonoda, M.; Inaba, A.; Itahashi, K.; Tobe, Y.; *Org. Lett.*; **2001**, 3, 2419-2421; (h) Soldera, A.; Beaudoin, M.; O'Brien, G.; Lessard, J.; *Liq. Cryst.*, **2005**, 32, 1223-1231;
35. (a) Berteina, S.; Wendeborn, S.; Brill, W. K. D.; Mesmaeker, A. D.; *Synlett*, **1998**, 676-678; (b) Thorand, S.; Krause, N.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8551-8553.
36. (a) Sakamoto, T.; Shiga, F.; Yasuhara, A.; Uchiyama, D.; Kondo, Y.; Yamanaka, H.; *Synthesis*, **1992**, 746-748; (b) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; *Org. Lett.*; **2000**, 2, 2935-2937; (c)

Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2003**, *42*, 1056-1058; (d) Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T.; *Org. Lett.*; **2004**, *6*, 1527-1530.

37. (a) Miossec, B.; Danion-Bougot, R.; Danion, D.; *Synthesis*, **1994**, 1171-1174; (b) Chatani, N.; Amishiro, N.; Morii, T.; Yamashita, T.; Murai, S.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1834-1840; (c) Dyatkin, A. B.; Rivero, R. A.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**, *39*, 3647-3650; (d) Dussault, P.H.; Sloss, D. G.; Symonsbergen, D.; *Synlett*, **1998**, 1387-1389; (e) Thibonnet, J.; Prié, G.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.; *Tetrahedron Lett.*; **1999**, *40*, 3151-3154; (f) Liao, Y.; Fathi, R.; Reitman, M.; Zhang, Y.; Yang, Z.; *Tetrahedron Lett.*; **2001**, *42*, 1815-1818; (g) Livingston, R. C.; Cox, L. R.; Gramlich, V.; Diederich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2001**, *40*, 2334-2337.

38. (a) Austin, W. B.; Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2280-2286; (b) Trost, B. M.; Sorun, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Rüter, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 698-708; (c) Shen, W.; Thomas, S.A.; *Org. Lett.*; **2000**, *2*, 2857-2860; (d) Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, . C.; *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1729-1731; (e) Alami, M.; Crousse, B.; Ferri, F.; *J. Organom. Chem.*, **2001**, *624*, 114-123.

39. (a) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S.; *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 91-93; (b) Pal, M.; Parasuraman, K.; Gupta, S.; Yeleswarapu, K. R.; *Synlett*, **2002**, 1976-1982; (c) Gallagher, W. P.; Maleczka, R. E.; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6775-6779; (d) Urgaonkar, S.; Verkade, J. G.; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5752-5755.

40. (a) Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**, *39*, 617-620; (b) Eckert, T.; Ipaktshi, J.; *Synt. Comm.*, **1998**, *28*, 327-335; (c) Roesch, K. R.; Larock, R. C.; *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 553-556; (d) Chou, M.; Mandal, A. B.; Leung, M.; *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1501-1505; (e) Roesch, K. R.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 86-94; (f) Novák, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A.; *Org. Lett.*, **2004**, 4917-4920.

41. (a) Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4324-4330; (b) Safi, M.; Sinou, D.; *Tetrahedron Lett.*; **1991**, *32*, 2025-2028; (c) Genet, J. P.; Blart, E.; Savignac, M.; *Synlett*, **1992**, 715-717; (d) Bumagin, N. A.; Sukhomlinova, L.I.; Luzikiva, E.V.; Tolstaya, T. P.; Beletskaya, I. P.; *Tetrahedron*

- Lett.*; **1996**, 37, 897-900; (e) Chow, h.; Wan, C.; Low, K.; Yeung, Y.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1910-1913; (f) Bong, D.T.; Ghadiri, M. R.; *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2509-2511.
42. (a) Mori, A.; Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Koike, T.; *Chem. Lett.*, **2002**, 756-757; (b) Ahmed, M. S. M.; Mori, A.; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3057-3060.
43. Hartwig, J. F.; *Acc. Chem. Rev.*, **1998**, 31, 852-860.
44. (a) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10333-10334; (b) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3395-3396; (c) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L.; *Acc. Chem. Rev.*, **1998**, 31, 805-818; (d) Kuwabe, S.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12202-12206; (e) Parrish, C. A.; Buchwald, S. L.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2498-2500; (f) Moradi, W. A.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7996-8002; (g) Torraca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10770-10771.
45. (a) Ullmann F.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1903**, 36, 2382; (b) Marcoux, J. F.; Doye, S.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10539-10540; (c) Kiyomori, A.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L.; *Tetrahedron Lett.*; **1999**, 40, 2657-2660; (d) Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L.; *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3804-3805; (e) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L.; *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3517-3520.
46. Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, D. E.; Buchwald, S. L.; *Org. Lett.*, **2002**, 4, 973-976.
47. (a) Tilley, J. W.; Zawoiski, S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 386-390; (b) Wang, X.; Rabbat, P.; O'Shea, P.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; *Tetrahedron Lett.*; **2000**, 41, 4335-4338; (c) Song, J.J.; Yee, N. K.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 605-608.
48. Neises, B.; Steglich, W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 522-524.
49. Nicoud, J.-F.; Masson, P.; Wong, J. *Polym. Bull.* **1994**, 32, 265-271.
50. Chambers, R. J.; Marfat, A. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 515-520.
51. (a) Melissaris, A, P.; Litt, M. H.; *Macromolecules* **1994**, 27, 883-887; (b) Melissaris, A, P.; Litt, M. H.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5818-5821; (c) Melissaris, A, P.; Litt, M. H.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6999-7000.

52. (a) Onopchenko, A.; Sabourin, E. T.; Selwitz, C. M., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1233-1236; (b) Onopchenko, A.; Sabourin, E. T.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5135-5137.
53. Gray, G. W.; Goodby, J. W. G.; *Smectic Liquid Crystals: Textures and Structures*, editora Leonard Hill, **1984**.
54. Gray, G. W.; Winsor, P. A.; *Liquid Crystals and Plastic Crystals*, editora Ellis Horwood: Chichester, **1974**, Vol. 1.
55. Gray, G. W.; *Molecular Structure and the Properties of Liquid Crystals*, editora Academic Press: New York, **1962**.
56. (a) Pavluchenko, A. I.; Smirnova, A. I.; Titov, V. V.; Kovshev, E. I.; Djumaev, K. M.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1976**, *37*, 35-46; (b) Pavluchenko, A. I.; Smirnova, A. I.; Petrov, V. F.; Grebyonkin, M. F.; Titov, V. V.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1991**, *209*, 155-169; (c) Song, X.; Li, J.; Liu, G.; Zhang, S.; Ye, C.; Chen, E.; *Liq. Cryst.*, **2002**, *29*, 1533-1537.
57. Vasconcelos, U. B.; Dalmolin, E.; Merlo, A. A.; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1027-1030.
58. (a) Percec, V.; *Macromolecules*, **1990**, *23*, 4347-4350; (b) Neubert, M. E.; Keast, S. S.; Kim, J. M.; *Liq. Cryst.*, **2005**, *32*, 247-265.
59. Pople, J. A.; *Gaussian 98: Revision A.7*, editora: Gaussian Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
60. (a) Hori, K.; Seo, N.; *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, 77-88; (b) Hori, K.; Kimishima-K, M.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*; **2005**, *438*, 1-7.
61. (a) Hsu, H.; Lin, W.; Lai, Y.; Lin, S.; *Liq. Cryst.*, **2003**, *30*, 939-944; (b) Murthy H. N. S.; Sadashiva, B. K.; *Liq. Cryst.*, **2004**, *31*, 1347-1356; (c) Hori, K.; Kimishima, M.; Yagi, T.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2005**, *438*, 1565-1571; (d) Wu, S.; Chuang, J.; *Liq. Cryst.*, **2005**, *32*, 1-6; (e) Wu, S.; Chen, T.; *Liq. Cryst.*, **2005**, *32*, 63-68.
62. (a) Merlo, A. A.; Gallardo, H.; *Synt. Comm.*, **1993**, *23*, 2159; (b) Merlo, A. A.; Livotto, P. R.; Gallardo, H.; Taylor, T. R.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect A*, **1998**, *309*, 111; (c) Walba, D. M.; Slater, S. C.; Thurmes, W. M.; Clark, N. A.; Handschy, M. A.; Sapon, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5210.

63. Karasz, F. E.; Imrie, C. T.; Attard, G. S.; *Macromolecules*, **1993**, *26*, 545.
64. (a) Yang, Y.; Li, H.; Wang, K.; Wen, J.; *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, 375-379; (b) Yang, Y.; Wang, K.; Wen, J.; *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, 1553-1559; (c) Young, D. D.; Scharrer, E.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2004**, *408*, 21-31; (d) Yelamaggd, C. V.; Mathews, M.; *Liq. Cryst.*, **2003**, *30*, 1079-1087; (e) Cluzeau, P.; Nguyen, H. T.; Destrade, C.; Isaert, N.; Barois, P.; Babeau, A.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1995**, *260*, 69-91.